

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»**

МАКСИМОВСЬКИЙ В'ЯЧЕСЛАВ ЄВГЕНІЙОВИЧ

УДК 616.381–006.6–06:617.5–006.6–033.2]–085–089

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
З ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ КАРЦИНОМАТОЗОМ ТА ІНШИМИ
ІНТРААБДОМІНАЛЬНИМИ МЕТАСТАЗАМИ РІЗНОГО ПЕРВИННОГО
ПОХОДЖЕННЯ**

14.01.07 – онкологія

РЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

КИЇВ – 2023

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України

Г. В. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. У загальній структурі онкологічної захворюваності у світі злоякісні пухлини органів черевної порожнини та малого таза складають в сукупності близько чверті випадків. За даними Національного канцер-реєстру, у 2020 році кожен п'ятий випадок злоякісних новоутворень в Україні виявлений на етапі наявності метастатичного ураження. Цей показник залишається практично незмінним протягом останніх років. Питома вага хворих в Україні в 2019 р., що не прожили одного року з моменту виявлення злоякісних новоутворень, складала 27,1 %, а в окремих областях України – понад 30 % (Melnitchouk N. et al., 2018; Пославська О.В. та співавт., 2018).

У більшості випадків перитонеальний карциноматоз є характерним для злоякісних гінекологічних (рак яєчників (РЯ) та шлунково-кишкових (колоректальний рак, рак шлунка) пухлин. Імплантаційний механізм поширення пухлинних клітин характерний також для первинних злоякісних пухлин очеревини – злоякісної мезотеліоми очеревини, первинної перитонеальної серозної карциноми. Частота синхронного перитонеального карциноматозу у хворих на колоректальний рак складає 5–15 %, при раку шлунка – 9–20 %, при РЯ – 60–80 %. Перитонеальний карциноматоз супроводжується наявністю інших інтраабдомінальних метастазів у 8–61 % (показники варіюють залежно від первинної локалізації ураження) (Свірепо П.В. та співавт., 2018; Kolesnik O. et al., 2021).

Протягом останніх десятиліть метастатичне ураження очеревини (з наявністю інших інтраабдомінальних метастазів або ізольоване) вважалось безнадійною та термінальною стадією неопластичної хвороби через його негативний прогноз на тривалість життя хворого. Хірургічне лікування не рекомендувалось. Паліативна системна хіміотерапія залишалась єдиною альтернативою симптоматичного лікування (best supportive care) у хворих зі збереженим соматичним статусом. Середня виживаність пацієнтів з перитонеальним карциноматозом, які отримують симптоматичну терапію або паліативну хіміотерапію, зазвичай не перевищує 3–14 міс. Саме тому наукові дослідження з удосконалення методів діагностики та лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження є актуальними як для України, так і світу. У сучасних умовах для хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження можливе застосування спеціальних методів лікування та їх комбінацій з метою подовження тривалості життя та покращення його якості. Досвід, накопичений онкологічними установами за останні роки, істотно змінив уявлення про можливості лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження (Svintsitskiy V.S. et al., 2020; Шипко А.Ф., Федоренко З.П. та співавт., 2022).

З кінця 90-х років ХХ ст. з'явилась значна кількість публікацій про можливість агресивного хірургічного лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, що в поєднанні з ад'ювантною хіміотерапією дозволяє досягти підвищення загальної та

безрецидивної виживаності хворих на колоректальний рак, рак яєчників, апендикса, злоякісну мезотеліому очеревини тощо. Циторедуктивні операції в переважній більшості – високоінвазивні процедури, під час яких рутинно можуть бути виконані тотальні та парціальні перитонектомії та мультівісцеральні резекції. Застосування такого підходу до лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження дозволяє досягти покращення онкологічних результатів без погіршення загальноклінічних. Такі оперативні втручання можуть бути виконані лише при участі мультидисциплінарної команди в умовах онкологічного центру. Такий підхід дозволяє покращувати клінічні та онкологічні результати лікування хворих. Розвиток хірургічної техніки та застосування сучасних енергій дозволяє мінімізувати тривалість оперативного втручання та травматизацію неуражених пухлиною тканин (Yarema R. et al., 2018; Свінціцький В.С. та співавт., 2019; Nazarov Y. et al., 2021).

Візуально невидиме поширення пухлинних клітин очервиною є основною причиною невдалих результатів застосування виключно хірургічного лікування хворих з перитонеальним карциноматозом. Гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія (HIPEC – Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) – метод лікування хворих з перитонеальним карциноматозом, що полягає в інтраопераційній перфузії черевної порожнини розчинами, що містять цитотоксичні агенти, при температурі вище фізіологічної норми (41–43 °C) такої тривалості, яка дозволить хіміопрепарату досягти своєї максимальної ефективності (30–90 хв). Висока протипухлинна ефективність гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії забезпечується внаслідок механічного вимивання вільних пухлинних клітин (а також згустків крові, лімфи, на яких ці клітини можуть фіксуватися) постійним струменем розчину, власне протипухлинною дією хіміопрепаратів та локальної гіпертермії (Yarema R. Et al., 2019; Манжура О.П. та співавт., 2021).

Локальна гіпертермія (41–43°C) викликає ушкодження та загибель пухлинних клітин внаслідок пригнічення синтезу нуклеїнових кислот і білків, їх агрегацію і денатурацію, пригнічення дихання клітин, пригнічення активності репараційних ферментів, модифікацією мітотичного циклу, зміною трансмембранного перенесення тощо. Принциповою основою для включення гіпертермії в програму багатокомпонентного лікування онкологічних хворих є використання фізіологічних особливостей пухлинних клітин, що відрізняють останні від нормальних тканин за низкою дуже важливих фізіологічних параметрів: недостатність кровопостачання, особливості мікроциркуляції, активність метаболізму. Абсорбція цитотоксичних хіміопрепаратів через поверхню очеревини забезпечує зменшення системної токсичності та сприяє підвищенню концентрації цитостатика саме у вогнищі ураження, а тому сприяє підвищенню ефективності їх дії. Можливість інтраочеревинного введення хіміотерапевтичного препарату при високій температурі обумовлює збільшення (залежно від конкретного препарату) як його цитотоксичної активності, так і глибини його проникнення в тканини (до 1 см). Тим самим обумовлений ефект гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії саме при перитонеальному карциноматозі (Форманчук Т.В., 2015; Манжура О.П. та співавт., 2021).

Таким чином, через велику кількість хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження і негативний прогноз у випадку симптоматичного лікування, дослідження впливу агресивного хірургічного підходу (виконання циторедуктивних операцій), гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії та системної поліхіміотерапії на клінічні та онкологічні результати, якість життя, а також впровадження рекомендацій з лікування, є актуальним напрямом сучасних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана як складова частина НДР кафедри хірургії № 4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету: «Покращення результатів діагностики, мультимодального лікування та реабілітації хворих з місцево-розповсюдженими та метастатичними пухлинними захворюваннями, ішемічними ураженнями головного мозку, каротидним атеросклерозом, варикозною хворобою нижніх кінцівок, післяопераційними вентральними грижами» (номер державної реєстрації 76.01.18.1014/0117U007498).

Мета дослідження. Збільшення тривалості та покращення якості життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального періоперативного лікування, диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комплексної терапії.

Завдання дослідження

1. Визначити найбільш інформативні методи оцінки розповсюдженості пухлинного процесу з метою відбору кандидатів для циторедуктивного оперативного втручання.

2. Сформулювати алгоритм періопераційного ведення пацієнтів з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.

3. Описати роль та особливості лапароскопії як етапу діагностики та можливого оперативного доступу у хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.

4. Сформулювати критерії підбору хворих для проведення процедури гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії, дослідити її вплив на перебіг операції, ранні та пізні післяопераційні ускладнення.

5. Проаналізувати вплив повноти циторедукції на перебіг операції, післяопераційного періоду, розвиток післяопераційних ускладнень та якість життя пролікованих хворих.

6. Оцінити клінічні та онкологічні результати, якість життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами первинного раку яєчників при застосуванні первинної та інтервальної циторедукції у складі комбінованого лікування.

7. Оцінити вплив процедури гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії на результати лікування хворих первинним раком яєчників з перитонеальним карциноматозом.

8. Визначити можливості застосування первинної циторедукції та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в лікуванні поширеного черевною порожниною колоректального раку.

9. Дослідити клінічні та онкологічні результати лікування, якість життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами раку шлунка при застосуванні циторедуктивних операцій та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії.

10. Визначити можливості циторедуктивної хірургії та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії мезотеліоми, хіміо- та радіорезистентних пухлин рідкісних первинних локалізацій.

Об'єкт дослідження: перитонеальний карциноматоз та інші інтраабдомінальні метастази різної первинної локалізації.

Предмет дослідження: клінічні (наявність післяопераційних ускладнень, післяопераційна летальність, швидкість відновлення травної функції, тривалість перебування на стаціонарному лікуванні, якість життя) та онкологічні (загальна виживаність, період без прогресії) результати виконання циторедуктивних операцій та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії при перитонеальному карциноматозі різної первинної локалізації в складі комбінованого лікування.

Методи дослідження: загальноклінічне і лабораторне обстеження для оцінки загального стану хворого; ендоскопічні дослідження для уточнення наявності, верифікації та поширення пухлинного процесу; рентгенологічне, ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія (СТ), магнітно-резонансна комп'ютерна томографія (MRI) для уточнення поширення пухлинного процесу; імуноферментні, гістологічні, імуногістохімічні методи, також використовувались шкали оцінки стану хворих Eastern Cooperative Oncology Group, Американського суспільства анестезіологів, шкала Карновського, критерії оцінки якості життя Short Form-36, European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire Core 30, сучасні методи статистики.

Наукова новизна. Вперше науково обґрунтовано новий напрям лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження – використання циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комбінованої терапії. Покращення результатів лікування відбувається за рахунок зменшення обсягу або повного видалення пухлинних клітин з організму пацієнта, більшої абластичності оперативного втручання та створення умов для загибелі пухлинних клітин у поверхневих шарах очеревини та внутрішніх органів під впливом HIPEC.

Вперше оцінено, порівняно між собою та інтраопераційним станом різні методи передопераційної діагностики перитонеального карциноматозу та інших інтраабдомінальних метастазів різного первинного походження. Доведено переваги

MRI в DWI режимі, особливо при локальних варіантах карциноматозу та малих об'ємах пухлини.

Вперше проведено комплексне вивчення методу гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії, виявлені частота, питома вага і характер локальних та системних ускладнень як в ранньому, так і в пізньому післяопераційних періодах.

Вперше оцінено та проаналізовано клінічні, онкологічні результати та якості життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання та гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія, як один з етапів комбінованого лікування. Статистично доведено покращення клінічних та онкологічних результатів у хворих з метастатичним первинним епітеліальним раком яєчника.

Практичне значення результатів. Вперше розроблена програма діагностики та сформульовані критерії відбору хворих для виконання циторедуктивного оперативного втручання та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії у хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.

Вперше проведено аналіз доцільності імплементації протоколу покращеного післяопераційного ведення при виконанні циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної хіміоперфузії серед хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження. Доведено, що застосування розробленого алгоритму надає можливість покращити якість життя, зменшити тривалість перебування хворих на стаціонарному лікуванні, прискорити відновлення травної функції, без збільшення частоти виникнення післяопераційних ускладнень та післяопераційної смертності та швидше розпочати ад'ювантний етап спеціального лікування.

Вперше проаналізовано можливості лапароскопії, як етапу діагностики та можливого оперативного доступу для виконання циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної хіміоперфузії. Доведено високу діагностичну ефективність та доцільність використання цього доступу при обмежених канцероматозах ($PCI \leq 10$).

Вперше доведено, що виконання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в комбінації з циторедуктивним оперативним втручанням у порівнянні із виконанням тільки циторедуктивної операції вірогідно не збільшує частоту ускладнень та післяопераційну летальність, але покращує віддалені онкологічні результати лікування.

Доведено, що НІРЕС доцільно виконувати хворим з перитонеальним карциноматозом, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання в обсязі СС 0–1.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати досліджень впроваджено в практику Центру репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка), Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Отримані теоретичні і практичні дані використовуються в навчальному процесі кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології,

кафедри хірургії №3, кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідною роботою і реалізацією наукових ідей. Проаналізувавши сучасну наукову літературу, здобувач самостійно визначив актуальну мету та завдання дослідження, виконав анкетування пацієнтів, збір клінічних матеріалів дослідження, вибрав та використав відповідний до поставленого завдання набір методів аналізу первинного матеріалу, особисто здійснив повний комплекс необхідних вимірювань у всіх розділах роботи, статистичну обробку отриманих даних та порівняння, сформулював основні положення, висновки.

Здобувач обґрунтував актуальність вирішеної проблеми та формування підходу до комбінованого лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, виконував оперативні втручання, брав участь у плануванні етапності лікування онкологічних хворих у складі мультидисциплінарної онкологічної команди, проводив динамічне спостереження за онкологічними хворими.

В публікаціях у співавторстві реалізовані наукові ідеї здобувача, не використовувались ідеї та напрацювання співавторів. Здобувачем не використані матеріали та висновки захищеної кандидатської дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені в доповідях та обговорені на наукових медичних форумах: XIX Congress of doctors of Republic of Makedonia with International participation (Скоп'є, Македонія, 1–3 жовтня 2015 р.), засідання Одеського відділення спілки онкологів України «Сучасні аспекти спеціального лікування онкологічних хворих» (Одеса, 28 квітня 2016 р.), науково-практичний семінар «Сучасні можливості і перспективи онкологічної допомоги» (Херсон, 25–26 серпня 2016 р.), науково-практична конференція «XV чтения им. В. В. Подвысоцкого» (Одеса, 26–27 травня 2016 р.), науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії» (Київ, 26–27 квітня 2017 р.), науково-практична конференція «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології» (Харків, 27 квітня 2017 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мінімально-інвазивна хірургія органів малого таза» (Одеса, 18–19 травня 2017 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії» (Київ, 16–17 листопада 2017 р.), XII науково-практична конференція «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа» (Київ, 1–2 грудня 2017 р.), IV International Scientific and Practical Conference «Scientific and Practical Results in 2017/ Prospects for their Development» (Дубаї, ОАЕ, 28 грудня 2017 р.), міжнародна науково-практична конференція «Сучасні методи лікування в клінічній онкології» (Київ, 31 березня 2018 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Роль хірургічного лікування на сучасному етапі розвитку онкології» (Яремче, 2–3 лютого 2018 р.), науково-практична конференція молодих вчених «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» (Київ, 4–5 лютого 2019 р.), науково-практична

конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань» (Кропивницький, 16–17 травня 2019 р.), III International scientific and practical conference «Modern science: problems and innovations» (Stockholm, June 1–3, 2020), науково-практична конференція «Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія» (Кам'янець-Подільський, 6 вересня 2019 р.), XVIII Конгрес Світових лікарських товариств (Львів, 1–3 жовтня 2020 р.), XIV з'їзд онкологів та радіологів України (Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.), XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 21–22 жовтня 2021 р.), 8th International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays» (Вашингтон, США, 4–5 квітня 2021 р.), The KSELS 25th Anniversary and 48th Annual Congress and 11th International Symposium (KSELS 2021) (Сеул, Корея, 24 квітня 2021 р.), 40th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Лісабон, Португалія, 8–10 листопада 2021 р.), VI Прикарпатський хірургічний форум (Івано-Франківськ, 3–4 листопада 2022 р.).

Публікації. Основний зміст дисертації викладено у 54 наукових роботах: 6 статей опублікованих в наукометричних базах Scopus або WoS (одна – першого квартилю), 20 статей у фахових наукових періодичних виданнях України, 7 статей в іноземних періодичних виданнях, 3 статті в інших друкованих виданнях, 15 тез доповідей наукових конференцій, 3 патенти України на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 330 сторінках машинопису. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, висновків, додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 62 рисунками. Список використаної літератури включає 326 джерел, з яких 266 латиницею та 60 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Критерієм включення до дослідження були всі хворі з перитонеальним канцероматозом/саркоматозом, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання з (або без) НІРЕС у складі комбінованого лікування, які перебували на стаціонарному лікуванні в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетській клініці) Одеського національного медичного університету протягом 2013–2021 рр. Усі хворі були поінформовані та надали згоду на участь в науково-дослідницькому процесі та використання їх клінічної інформації відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

У дисертаційному дослідженні проаналізовано результати клінічного обстеження та лікування 318 пацієнтів з перитонеальним канцероматозом/саркоматозом з або без інших інтраабдомінальних метастазів різного первинного походження.

Цим хворим було встановлено діагноз:

- 126 епітеліальних карцином яєчників (первинний рак з перитонеальним канцероматозом – 74 пацієнтки, рецидивний – 52);
- 140 колоректальних аденокарцином (рак з синхронним перитонеальним канцероматозом – 117 хворих, рак з метакронним перитонеальним канцероматозом – 23 хворих);
- 30 аденокарцином шлунка;
- 8 злоякісних мезотеліом очеревини.

Окремо обстежені та проліковані 14 пацієнтів з саркоматозом (7 – лейоміосаркоми, 3 – ліпосаркоми, 4 – GIST-пухлини).

На цьому клінічному матеріалі побудована дослідницька частина дисертаційної роботи. Для отримання статистичної достовірності онкологічних результатів лікування розглядали лише первинні розповсюджені пухлини без рецидивних.

У дисертаційне дослідження залучені результати клінічного обстеження та лікування 74 хворих на первинну серозну аденокарциному яєчника III–IV стадій (FIGO 2015):

- IA група – хворі на первинний рак яєчників, яким було проведено лікування в обсязі первинного циторедуктивного оперативного втручання (PDS) + ад'ювантна хіміотерапія (АСТ) – 43 хворих;
- IB група – хворі на первинний рак яєчників, яким було проведено лікування в обсязі неоад'ювантної хіміотерапії (НАСТ) + інтервальне циторедуктивне оперативне втручання (IDS) + ад'ювантна хіміотерапія – 16 хворих;
- IB група – хворі на первинний рак яєчників, яким було проведено лікування в обсязі первинного циторедуктивного оперативного втручання + гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія (HIPEC) + ад'ювантна хіміотерапія – 15 хворих.

Середній вік хворих з вперше діагнованим раком яєчників становив ($58 \pm 11,8$) років (IA (PDS + АСТ) група – ($57,7 \pm 12,0$) років, IB (НАСТ + IDS + АСТ) група – ($60,3 \pm 10,7$) років, IB (PDS + HIPEC + АСТ) група – ($56,7 \pm 12,4$) років ($p > 0,05$)).

Стадію пухлинного процесу визначали відповідно до Міжнародних класифікацій TNM 8-го видання (2017 р.) та FIGO (2015 р.). Серед обстежених хворих IA (PDS + АСТ) групи III стадія була діагнована у 38 хворих (з них IIIA – у 4 (9,3 %) хворих, IIIB – у 6 (14,0 %) хворих, IIIC – у 28 (65,1 %) хворих. IV стадія була діагнована у 5 хворих (з них IVA – у 1 (2,3 %) хворого, IVB – у 4 (9,3 %) хворих відповідно ($p > 0,05$)). Серед обстежених хворих IB (НАСТ + IDS + АСТ) групи III стадія була діагнована у 14 хворих (з них IIIA – у 2 (12,5 %) хворих, IIIB – у 1 (6,3 %) хворого, IIIC – у 11 (68,8 %) хворих відповідно. IV стадія була діагнована у 2 (у всіх – IVB стадія (12,5 %) хворих. Серед обстежених хворих IB (PDS + HIPEC + АСТ) групи III стадія була діагнована у 13 (з них IIIA – у 1 (6,7 %) хворих, IIIB – у 2 (13,3 %) хворих, IIIC – у 10 (66,7 %) хворих відповідно ($p > 0,05$)). IV стадія була діагнована у 2 (з них IVA – 1 (6,7 %), IVB – 1 (6,7 %) хворих. У більшості пацієток із первинним раком яєчників у всіх трьох групах була визначена IIIC стадія (49 (66,2 %) хворих). При гістологічному дослідженні

видалених пухлин був визначений низький ступінь злоякисності (low grade) у 51 (68,9 %) хворих з вперше встановленим раком яєчників (в ІА (PDS + АСТ) групі – у 30 (69,8 %) хворих, в ІБ (NACT + IDS + АСТ) групі – у 11 (68,8 %) хворих, в ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) групі – у 10 (66,7 %) хворих. Високий ступінь злоякисності (high grade) був визначений у 23 (31,1 %) хворих з вперше встановленим раком яєчників (в ІА (PDS + АСТ) групі – у 13 (30,2 %) хворих, в ІБ (NACT + IDS + АСТ) групі – у 5 (31,2 %) хворих, в ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) групі – у 5 (33,3 %) хворих.

При доопераційному та інтраопераційному стадіюванні для характеристики розповсюдженості пухлинного процесу визначали наявність асцити, ураження очеревини та великого чепця, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної та сечовидільної систем.

Розглянуто результати лікування 117 пацієнтів з синхронним метастатичним колоректальним раком, обмеженим черевною порожниною (перитонеальний канцероматоз з наявністю або без інших інтраабдомінальних метастазів). Залежно від вибраної тактики лікування пацієнти були розподілені на три групи:

- ІА група – 68 пацієнтів з синхронним метастатичним колоректальним раком, яким виконувалась на першому етапі неоад'ювантна хіміотерапія за схемою FOLFOX, другим етапом виконувалось циторедуктивне оперативне втручання, на третьому етапі – ад'ювантна хіміотерапія за схемою FOLFOX, FOLFIRI або FOLFOXIRI через 3–4 тижні після оперативного втручання – NACT + CRS + АСТ;

- ІБ група – 40 пацієнтів з синхронним метастатичним колоректальним раком, у яких першим етапом було виконано циторедуктивне оперативне втручання у зв'язку з клінікою суб/декомпенсованої кишкової непрохідності або наявними кишковими кровотечами, другим етапом – ад'ювантна хіміотерапія за схемою FOLFOX, FOLFIRI або FOLFOXIRI через 3–4 тижні після оперативного втручання – CRS + АСТ;

- ІВ група – 9 пацієнтів з синхронним метастатичним колоректальним раком, яким виконувалась на першому етапі NACT за схемою FOLFOX, другим етапом виконувалось CRS у комбінації з HIPEC, на третьому етапі – АСТ за схемою FOLFOX або FOLFOXIRI через 3–4 тижні після оперативного втручання – NACT + CRS + HIPEC + АСТ.

Середній вік хворих в ІА (NACT + CRS + АСТ) групі склав ($53,2 \pm 14,1$) роки, в ІБ (CRS + АСТ) групі – ($57,3 \pm 10,5$) років, в ІВ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групі – ($52,7 \pm 11,5$) років. Рак ободової кишки був діагностований у 88 (75,2 %) пацієнтів (у 52 (75,4 %) пацієнтів ІА (NACT + CRS + АСТ) групи, у 29 (72,5 %) пацієнтів ІБ (CRS + АСТ) групи та у 7 (77,8 %) пацієнтів ІВ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p > 0,05$). Рак прямої кишки був діагностований у 29 (24,8 %) пацієнтів (у 16 (23,5 %) пацієнтів ІА (NACT + CRS + АСТ) групи, у 11 (27,5 %) пацієнтів ІБ (CRS + АСТ) групи та у 2 (22,2 %) пацієнтів ІВ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p > 0,05$). Усім пацієнтам було діагностовано ІV стадію.

Розглянуто результати лікування 30 пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Залежно від вибраної тактики лікування пацієнти були розподілені на дві групи:

– IIIА група – 24 пацієнти з метастатичним раком шлунка, яким виконувалося на першому етапі 4 цикли неoad'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT з позитивною клінічною відповіддю (регресія чи стабілізація пухлини); на другому етапі – циторедуктивне оперативне втручання в повному обсязі та ад'ювантна хіміотерапія за схемою FLOT 4 курси через 3–4 тижні після оперативного втручання (NACT + CRS + ACT);

– IIIБ група – 6 пацієнтів з метастатичним раком шлунка, яким виконувалося на першому етапі 4 цикли неoad'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT з позитивною клінічною відповіддю; на другому етапі – циторедуктивне оперативне втручання в повному обсязі в комбінації з HIPEC та ад'ювантна хіміотерапія за схемою FLOT 4 курси через 3–4 тижні після оперативного втручання (NACT + CRS + HIPEC + ACT).

Середній вік хворих з метастатичним раком шлунка склав ($55,6 \pm 9,7$) років (в IIIА (NACT + CRS + ACT) групі склав ($56,2 \pm 10,2$) років, в IIIБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групі – ($54,3 \pm 8,5$) років. До IIIА (NACT + CRS + ACT) групи увійшли 16 жінок та 7 чоловіків, до IIIБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групи 3 жінки та 3 чоловіки. Усім пацієнтам було діагностовано IV стадію.

Клініко-анамнестичне, лабораторне та інструментальне обстеження хворих проводилося згідно з наказом МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р. та рекомендаціями National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, European Society of Surgical Oncology та European Society of Gynaecological Oncology відповідно до наказу МОЗ № 1422 від 29.12.2016 р.

При доопераційному та інтраопераційному стадіюванні для характеристики розповсюдженості пухлинного процесу визначали наявність асцити, ураження очеревини та великого чепця, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної та сечовидільної систем. За кожним з показників визначена статистична однорідність груп ($p > 0,05$).

Оцінювання якості життя хворих проводилось на усіх етапах лікування за допомогою міжнародних шкал Short Form-36 (SF36) та European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ) Core 30 (C30) версія 3, а також специфічного для раку яєчників додатка Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28), розробленого для використання разом зі стандартним неспецифічним опитувальником (EORTC QLQ-C30) у пацієнток з епітеліальним раком яєчників.

У якості критеріїв оцінки ефективності проведеного лікування використовувались показники загальної виживаності (OS), виживаності без прогресії (PFS) за допомогою кривих Каплана-Майєра. У дослідженні OS визначалась, як час від початку лікування до смерті пацієнтки від основного захворювання.

Морфологічний метод дослідження операційного матеріалу та оцінка ступеня злоякісності пухлин. Фрагменти матеріалу фіксували в 10 % нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 год при температурі 37 °С. Далі проводили протокольну дегідратацію (патентованим розчином JFC) в мікрохвильовій камері,

парафінізацію шматочків у вакуумній камері поліфункціонального гістопроектора Гістос 5 (Майлстоун, Італія) відповідно до інструкцій CLSI GP28-A [ISBN 1-56238-563-1] Інституту клінічних та лабораторних стандартів, USA. Заливали в блоки (гістовакс, Leica). Зрізи товщиною 3–5 мкм виконували на роторному мікротомі Leica одноразовими ножами Leica та фарбували за стандартною методикою гематоксиліном-еозином (готовими розчинами гематоксиліну Майєра і еозину виробництва БіоОптіка, Італія). Зрізи покривали БіоМаунтом (БіоОптіка, Італія), покривним склом. Вивчалися гістологічні препарати на мікроскопі Leica DM750 з фото-відеовиходом, камерою (5М пікселів).

Процедуру HIPEC виконували за допомогою системи RanD Performer HT, створеної для інтраперитонеальної та інтраплевральної гіпертермічної перфузії, і ізольованої (частини тіла і органи) гіпертермічної перфузії. За допомогою апарата Performer HT проводиться екстракорпоральна циркуляція рідини або крові (залежно від терапевтичного режиму). Можливість моделювати параметри температури перфузійного розчину протягом процедури, виходячи з даних температурних датчиків, є важливою перевагою апарата. Також в онлайн режимі під час процедури проводили контроль швидкості потоку перфузійного розчину, обсягу перфузії (контроль рідинного балансу пацієнта) та 6-канальний контроль тиску перфузійного розчину в системі. Система Performer HT надає можливість тимчасово зупинити циркуляцію перфузійного розчину усередині порожнини, при збереженні параметрів перфузії (температури тощо). Також за допомогою апарата, дані пацієнток і параметрів процедури зберігались на зовнішньому пристрої через вбудований USB-порт (рис. 1).

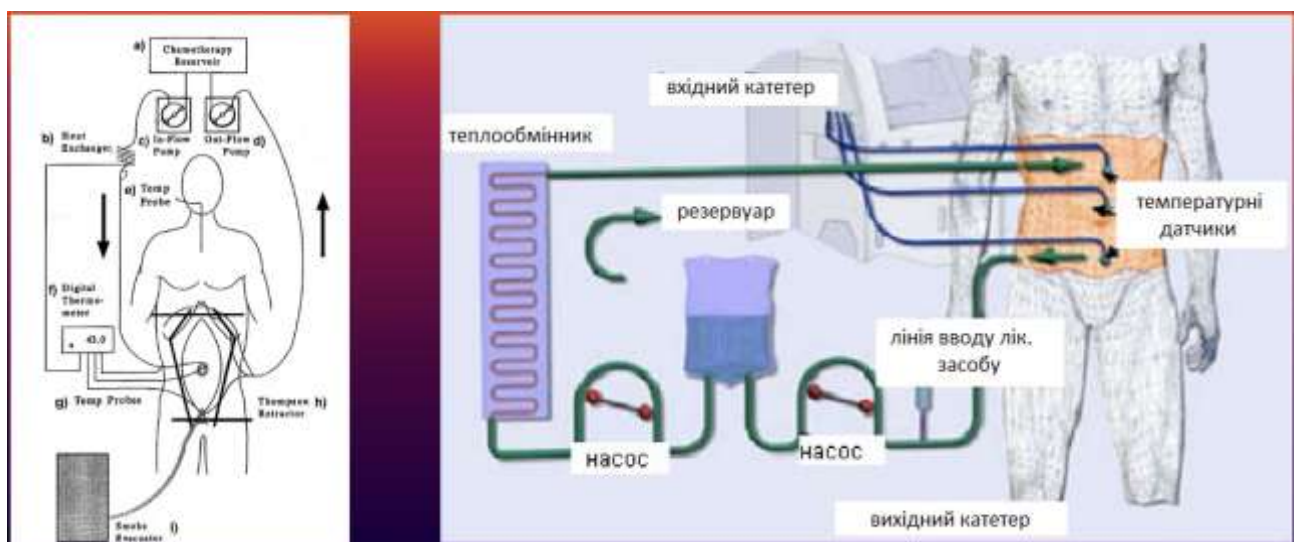


Рис. 1. Схема доставки та евакуації підігрітого перфузата з хіміотерапевтичними препаратами в черевній порожнині (RanD Biotech, Medolla, Italy).

Перфузію перитонеальної порожнини розчином, що містив хіміопрепарати, здійснювали за температури 41 °С з метою зменшення післяопераційних ускладнень, пов'язаних з гіпертермією (неспроможності анастомозів, перфорації

кишки або утворення шлунково-кишкової нориці). Для зменшення нефротоксичного ефекту хіміотерапевтичних препаратів вводили тіосульфат натрію на початку перфузії у вигляді внутрішньовенного болюса ($7,5 \text{ г/м}^2$) з подальшою безперервною інфузією (25 г/м^2) протягом 12 год.

Загальна тривалість процедури НІРЕС – 120 хв, включаючи період перфузії протягом 90 хв. Середня швидкість потоку складала 800–900 мл/хв. Циркуляція хіміопрепарату забезпечувалась за допомогою двох pomp (насосів, які закачують і евакуюють рідину в черевній порожнині), температурного охолоджувача і стерильного закритого контуру.

Процедуру проводили за допомогою техніки «закритого живота» (closed abdomen), яка полягає в тому, що черевну стінку пошарово зашивають перед початком НІРЕС, а введення та евакуацію рідини проводили за допомогою 5 силіконових трубок, встановлених через окремі розрізи під час оперативного етапу. Після досягнення інтраабдомінальної температури 41°C цисплатин у дозі 50 мг/м^2 та доксирубіцин у дозі 15 мг/м^2 розчиняли в 4–6 л перфузата (об'єм перфузата залежав від ваги пацієнтки 60 мл/кг). Під час процедури проводили моніторинг внутрішньочеревної температури, температури тіла, центрального венозного тиску, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та обсягу отриманої сечі. Виділення сечі підтримували у кількості мінімально 1 мл/кг/год під час НІРЕС та протягом 3 год після операції. На завершальному етапі після перфузії гіпертермічним розчином хіміопрепаратів проводилось охолодження черевної порожнини. Після виконаного втручання усіх пацієнток переводили на одну добу у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми STATISTICA 13.0 та за допомогою програми Microsoft® Excel® 2010.

Для змінних, що відображають різні ознаки, застосовували методи описової статистики. Для кількісних ознак розраховано середнє та стандартне відхилення. Порівняння груп хворих за критеріями, представленими числовими змінними, проводили залежно від розподілу ознаки. При нормальному розподілі використовували t-критерій Стюдента, при неправильному розподілі незалежних ознак – тест Mann-Whitney для порівняння двох незалежних вибірок та тест Краскелла-Уолліса для трьох вибірок. Оцінку залежних параметричних ознак з неправильним розподілом проводили за допомогою критерію Вілкоксона. Для встановлення зв'язку між величинами, що представлені непараметричними показниками, використовувався критерій χ^2 , при невеликих вибірках — двобічний точний критерій Фішера. Для порівняння частоти ознак у незалежних групах використовували критерій χ^2 узгодженості Пірсона. Для оцінки періоду без прогресії та загальної виживаності хворих застосовували метод Каплана-Майєра. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ (95 % рівень значущості). Для статистичного порівняння був використаний тест Log Rank і приватний випадок модифікації Peto & Peto тесту Gehan-Wilcoxon.

При статистичному аналізі нульових гіпотез достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$ або $p < 0,01$ (вказано в кожному конкретному випадку).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз доопераційних методик оцінки PCI (СТ або DWI/MRI). У хворих з перитонеальним канцероматозом, індекс перитонеального канцероматозу (PCI), як показник розповсюдженості пухлинного процесу черевної порожнини, відіграє важливу роль в аналізі можливості виконання повної циторедукції та необхідності виконання неoad'ювантної хіміотерапії, адже виконання неоптимальних та субоптимальних циторедуктивних втручань значно погіршує OS таких хворих.

Нами було порівняно обидві методики серед хворих з $PCI \leq 10$, $10 < PCI < 20$ та $PCI \geq 20$ із контрольними інтраопераційними значеннями. Для хворих з $PCI \leq 10$ та $10 < PCI < 20$ доведена перевага DWI/MRI у доопераційній оцінці PCI. Для хворих з $PCI \geq 20$ не доведена перевага DWI/MRI у доопераційній оцінці розповсюдженості перитонеального канцероматозу у порівнянні з СТ. Отримані результати дозволяють рекомендувати DWI/MRI для доопераційної оцінки PCI серед хворих з $PCI < 20$. Для хворих з $PCI \geq 20$ обидва методи інтраскопічної діагностики можна рекомендувати в однаковій мірі з огляду на відсутність різниці у їх інформативності. Однак, порівняно висока вартість, тривалий час дослідження та наявність абсолютних протипоказань ставлять DWI/MRI на другу лінію для виявлення та оцінки розповсюдженості пухлин черевної порожнини (рис. 2).

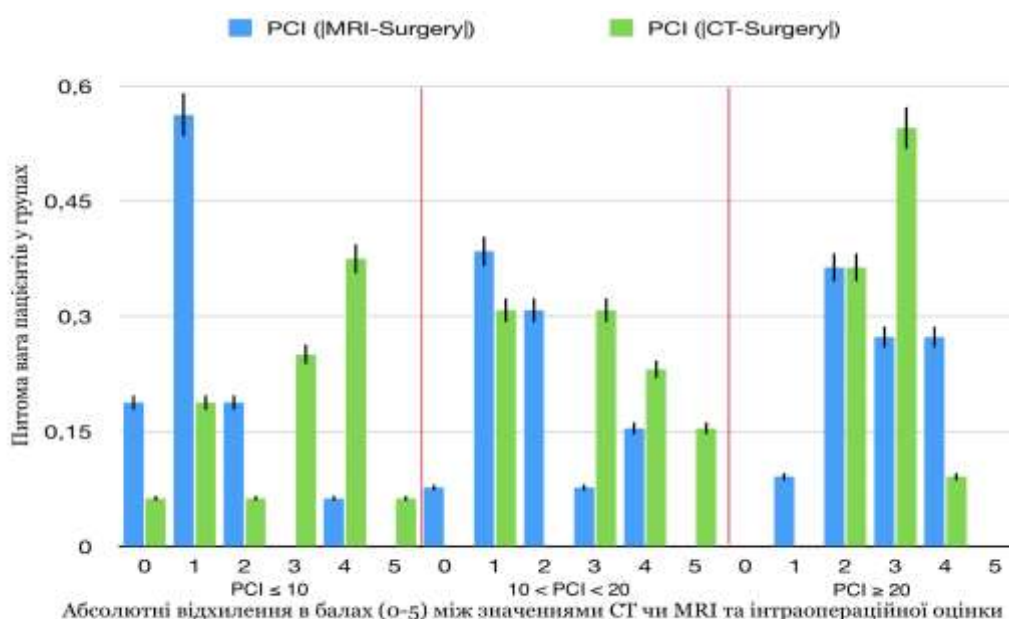


Рис. 2. Питома вага пацієнтів у групах $PCI \leq 10$ (16 пацієнтів), $10 < PCI < 20$ (13 пацієнтів) та $PCI \geq 20$ (11 пацієнтів), що мали абсолютну похибку між значеннями інтраскопічного дослідження та операційної оцінки від 0 до 5 балів

Результати імплементації протоколу «Покращеного відновлення після операції» (ERAS) проаналізовано серед хворих, яким виконувались циторедуктивні оперативні втручання та гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія. Протокол ERAS включав періопераційний підхід до лікування пацієнтів багатопрофільною операційною бригадою, включаючи хірургів-онкологів, анестезіологів, клінічних

онкологів, а також урологічних, гінекологічних та судинних хірургів. Протокол ERAS змінював передопераційне, інтраопераційне та післяопераційне ведення пацієнтів.

Передопераційний догляд був індивідуалізованим і залежав від віку пацієнтів, супутніх захворювань, функціонального стану, пухлинного навантаження, рівня альбуміну та наявності передопераційної анемії. Інтраопераційний етап протоколу ERAS включав антимікробну профілактику, підготовку шкіри, захисну механічну вентиляцію, моніторинг серцевого викиду, використання нервово-м'язових антагоністів, мультимодальну анестезію, включаючи епідуральну анестезію, профілактику гіпо- та гіпертермії, раціональну інфузійну терапію, ранню екстубацію, відсутність планової катетеризації центральних вен, мінімальну кількість дренажів у черевній порожнині. Післяопераційний етап протоколу ERAS включав адекватну мультимодальну післяопераційну анестезію, раціональне післяопераційне харчування, ранню мобілізацію і вертикалізацію пацієнтів та раннє видалення дренажів з черевної порожнини.

Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі в групі I (nonERAS) становила ($12,4 \pm 3,9$) (5–32) днів, що довше, ніж у групі II (ERAS), – ($6,8 \pm 1,9$) (4–17). Порівнюючи обидві групи за допомогою тесту Mann-Whitney, $U_{кр.} = 105 > U_{мп.} = 41$, різниця є статистично значущою ($p < 0,01$).

При оцінці середньої тривалості відновлення функції травлення перистальтика відновлювалася через 3,6 (1–6) днів у групі I (nonERAS) проти 1,7 (1–4) днів у групі II (ERAS) ($U_{кр.} = 105 > U_{мп.} = 39$). Дефекація у групі I (nonERAS) спостерігалася через 5,6 (3–10) днів проти 3,4 (2–8) днів у групі II (ERAS) ($U_{кр.} = 105 > U_{мп.} = 55$). Різниця часу відновлення функції кишечника (перистальтики та стулу) у порівнянних групах є статистично значущою ($p < 0,01$). Застосування протоколу ERAS значно сприяло швидшому відновленню функцій кишечника в післяопераційному періоді.

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня за класифікацією Clavien-Dindo зустрічалися серед 35,0 % пацієнтів (7 пацієнтів) – 3 пацієнти в ранньому післяопераційному періоді, 4 – у пізньому післяопераційному періоді) у групі I (nonERAS) та серед 23,5 % пацієнтів (4 пацієнти) – 3 пацієнти в ранньому післяопераційному періоді, 1 – у пізньому післяопераційному періоді) в II групі (ERAS). Відповідно до точного двостороннього тесту Фішера ($\chi^2 = 0,4551$; $p > 0,05$) не було значної різниці, тобто протокол «Покращеного відновлення після операції» не вплинув на частоту післяопераційних ускладнень серед аналізованих пацієнтів.

Кишкова стома накладалась у 5 (25,0 %) пацієнтів групи I (nonERAS) та у 4 (23,5 %) пацієнтів групи II (ERAS). В обох групах не було інтраопераційної та ранньої післяопераційної смертності. У пізній післяопераційний період у групі I (nonERAS) 1 пацієнт помер унаслідок гострої печінково-ниркової недостатності.

Анкету EORTC QLQ-C30 у всіх хворих аналізували за допомогою тесту Mann-Whitney в передопераційному періоді. Не було істотної різниці у глобальному стані здоров'я пацієнтів у всіх шкалах симптомів та шкалах фізичного, емоційного та когнітивного функціонування ($U_{кр.} < U_{мп.}$ на рівні значущості $p = 0,05$) до операції.

На третю післяопераційну добу показники глобального стану здоров'я та фізичного функціонування у групі I (nonERAS) були нижчими, ніж у групі II (ERAS) (Укр. > U_{емп.} на рівні значущості $p = 0,05$) (рис. 3).

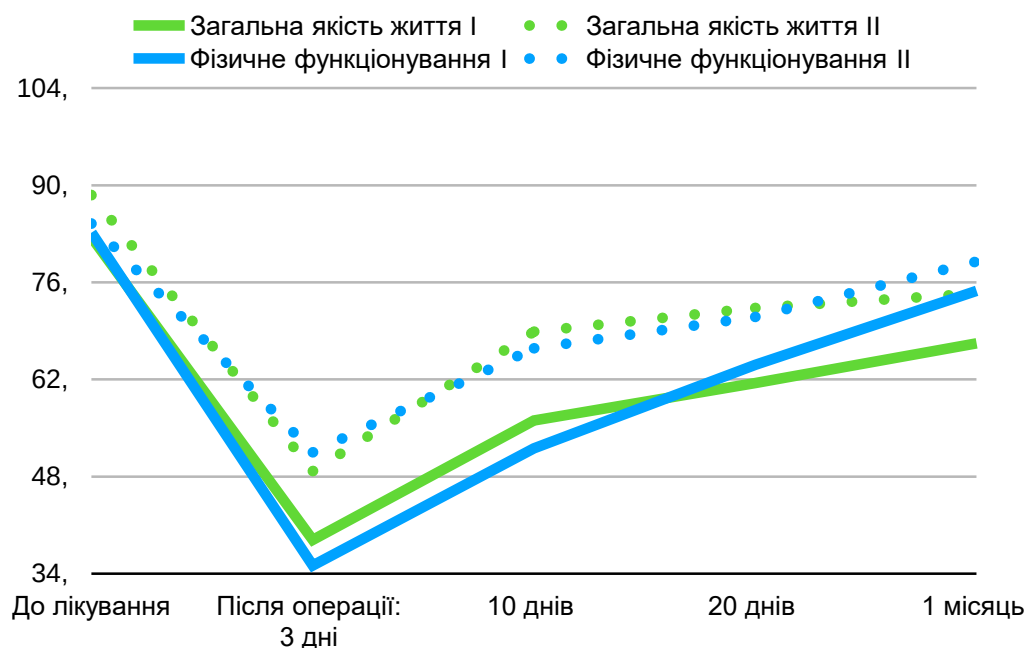


Рис. 3. Показники глобального стану здоров'я та фізичного функціонування на всіх етапах опитування у групі I (nonERAS) та у групі II (ERAS)

Симптоматичні шкали болю, нудоти та блювання, втрати апетиту та запорів у II групі (ERAS) показали значно кращі результати, ніж у I групі (nonERAS). Подібні результати були отримані на 10-ту та 20-ту післяопераційну добу. Відмінності в даних симптомних шкал через 1 міс. після операції між 2 групами були статистично незначними (Укр. < U_{емп.} на рівні значущості $p = 0,05$), але глобальний стан здоров'я та фізичне функціонування залишалися вищими у II групі (ERAS).

Отримані результати свідчать, що впровадження протоколу ERAS для покращення відновлення пацієнтів після циторедуктивних операцій та HIPEC дозволило прискорити відновлення функції травлення з 3,6 (1–6) днів до 1,7 (1–4) днів (Укр.=105>U_{емп.}=39; $p = 0,05$), покращити, за даними опитувальника EORTC QLQ-C30, «глобальний стан здоров'я» протягом 1 міс. після операції (Укр.>U_{емп.} на рівні значущості $p = 0,05$) при частоті післяопераційних ускладнень у 23,5 %.

Аналіз лапароскопічного доступу при циторедуктивних оперативних втручаннях. Лікувальні та діагностичні можливості лапароскопічного хірургічного доступу на даний час обмежені лише кваліфікацією операційної бригади, наявним обладнанням та раціональністю такого доступу, беручи до уваги розміри препарату, що має бути видалений. Основними цілями лапароскопії, як діагностичного етапу ведення пацієнта з розповсюдженим черевною порожниною онкологічним процесом, є верифікація та стадіювання процесу. З цією метою виконується візуальний огляд черевної порожнини, біопсія первинного пухлинного ураження та, при необхідності, метастатичних уражень очеревини та внутрішніх органів, а також

перитонеальні змиви для виключення наявності вільно циркулюючих в черевній порожнині пухлинних клітин при відсутності видимих ознак наявної дисемінації пухлинного процесу.

Розвиток засобів лапароскопічної візуалізації, а також поява новітнього обладнання для дисекції (електрокоагуляція, аргонплазмова коагуляція, ультразвукова коагуляція) та зшивання тканин та органів значно зменшило тривалість лапароскопічних оперативних втручань, наявні протипокази до їх проведення та криву навчання для виконання цих оперативних втручань.

Порівняно дані пацієнтів з лапароскопічним хірургічним доступом (L-CRS) (54 хворих) та хворих, яким було виконано операцію з лапаротомним доступом (O-CRS) (250 хворих). Критерії відбору були однаковими. Проаналізовано післяопераційні та онкологічні результати.

Лапароскопія на діагностичному етапі показана для виключення пацієнтів, яким неможливо виконати циторедукцію в оптимальному обсязі, а на лікувальному – у пацієнтів з пухлинами, доступними для лапароскопічного видалення, та $PCI \leq 10$.

У групі L-CRS було визначено коротший період стаціонарного лікування (в середньому $(5,4 \pm 1,2)$ (3–15) днів проти $(10,1 \pm 2,3)$ (4–35) днів) ($p < 0,05$) та менший інтервал до початку ад'ювантної хіміотерапії (в середньому $(4,1 \pm 1,2)$ (3–7) тижнів і в середньому $(7,2 \pm 1,5)$ (4–33) тижнів відповідно) ($p < 0,05$), ніж у групі O-CRS. Не було виявлено статистично значущої різниці у параметрах тривалості операції, періопераційної гемотрасфузії та післяопераційної смертності. У групі L-CRS не було ранніх локорегіонарних рецидивів. Вживаність, оцінена за методикою Каплана-Майєра, статистично не відрізнялась між обома групами ($p > 0,05$).

Лапароскопічний доступ дозволив зменшити частоту післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo з 56,4 % до 27,8 % ($\chi^2=14,56$; $p < 0,001$), тривалість стаціонарного лікування (в середньому $(5,4 \pm 1,2)$ дні проти $(10,1 \pm 2,3)$ дні ($t = 14,58$; $p < 0,001$) та термін до початку ад'ювантної хіміотерапії $(4,1 \pm 1,2)$ тижні і $(7,2 \pm 1,5)$ тижні відповідно ($t = 14,29$; $p < 0,001$) без істотної різниці у післяопераційній смертності.

Результати використання HIPEC у хворих з перитонеальним канцероматозом. Планування виконання HIPEC після CRS починається на доопераційному етапі, а остаточне рішення щодо проведення HIPEC приймається після виконання циторедуктивного етапу операції. Однак, на сьогодні немає загальновизнаних рекомендацій щодо критеріїв відбору пацієнтів для проведення CRS + HIPEC.

Проаналізовані клінічні результати лікування 57 хворих з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій, яким було виконано CRS + HIPEC. Кожний хворий з перитонеальним канцероматозом, якому виконувалась процедура HIPEC, на доопераційному етапі був оцінений за шкалою Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), шкалою Карновського та шкалою Американського суспільства анестезіологів (ASA). Значну роль відіграло визначення PCI у передопераційному періоді за допомогою інтраскопічних методів дослідження.

При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень II–IV ступенів тяжкості за Clavien-Dindo серед хворих з ECOG 0, ECOG 1 та ECOG 2 статусами $\chi^2 = 6,295$; $p = 0,043$. При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з оцінкою 100–90 %, 80–70 % та 60–50 % за шкалою Карновського $\chi^2 = 6,988$; $p = 0,031$. При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з ASA I–IV $\chi^2 = 8,126$; $p = 0,044$. Отже, можна рекомендувати оцінку за шкалою ECOG, за шкалою Карновського та шкалою ASA, як один з доопераційних критеріїв вибору хворих для виконання CRS + HIPEC. Хворі з оцінкою ECOG 0–1, 100–70 % за шкалою Карновського та ASA I–III є кращими кандидатами для виконання CRS + HIPEC, адже їх початковий соматичний статус дозволяє їм переносити такі оперативні втручання з меншою ймовірністю виникнення післяопераційних ускладнень. Вік пацієнта < 65 років можна також віднести до доопераційних критеріїв відбору хворих для виконання CRS + HIPEC ($p = 0,031$). Однак, такий критерій не можна вважати абсолютним і необхідно індивідуально оцінювати соматичний статус кожного з пацієнта старшого та похилого віку.

Беручи до уваги можливу глибину проникнення цитостатиків за даними інших досліджень, виконання HIPEC є патогенетично виправданим при досягненні CC 0 та CC 1 циторедукції. А отже, при фінальній оцінці повноти циторедукції після видалення усієї резектабельної пухлинної маси стає зрозумілим доцільність виконання HIPEC. Таким чином абсолютним критерієм відбору пацієнтів для виконання процедури HIPEC є досягнення CC 0–1. Важливим критерієм для прийняття рішення щодо доцільності виконання HIPEC є PCI хворого, адже високий PCI асоційований з меншим процентом CC 0 – CC 1 циторедукцій. При порівнянні частоти досягнення CC 0–1 у хворих з $PCI < 10$, $10 \leq PCI \leq 20$ та $PCI > 20$ $\chi^2 = 7,359$; $p = 0,026$.

Досліджено 304 хворих з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій (247 пацієнтів, яким було виконано CRS + АСТ, та 57 пацієнтів, яким було виконано CRS + HIPEC + АСТ).

Середня тривалість перебування на стаціонарному лікуванні серед хворих, яким було виконано CRS + HIPEC + АСТ, становила $(12,4 \pm 5,1)$ днів, що більше, ніж серед хворих, яким було виконано CRS + АСТ – $(9,7 \pm 5,9)$ днів ($p < 0,01$). Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня за Clavien-Dindo мали місце серед 50,2 % хворих без HIPEC та серед 56,1 %, яким було виконано HIPEC ($p > 0,05$ ($\phi^*_{\text{emp}} = 0,653$), тобто статистично значущої різниці не отримано). При аналізі ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів після HIPEC гіпертермія та гостра ниркова недостатність зустрічалися частіше, ніж у хворих без HIPEC (для обох ускладнень $p < 0,05$), що, ймовірно, було спричинено впливом хіміотерапевтичних препаратів та тривалою експозицією гіпертермічних розчинів у черевній порожнині. Загальна смертність становила 2,0 % серед хворих без HIPEC та 0 % – у хворих після HIPEC ($p > 0,05$ ($\phi^*_{\text{emp}} = 0,626$), тобто статистично значущої різниці не отримано).

Застосування HIPEC сприяло погіршенню відновлення кишкової функції в післяопераційному періоді (відновлення перистальтики через $(1,9 \pm 0,5)$ (1–4) днів

без НІРЕС проти $(3,5 \pm 1,0)$ (1–6) днів після НІРЕС та дефекація через $(3,4 \pm 0,8)$ (2–8) днів проти $(5,6 \pm 1,2)$ (3–10) днів відповідно ($p < 0,01$).

При дослідженні якості життя у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій за SF-36 відсутня значна різниця в параметрах фізичного та психічного показників здоров'я у пацієнтів без НІРЕС та після НІРЕС на всіх етапах анкетування (до спеціального лікування, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, до четвертого циклу хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії) ($p > 0,05$) (рис. 4). Аналогічним чином хворі були анкетовані за QLQ-C30, отримані дані були проаналізовані відповідно до рекомендацій групи EORTC. Статистично значущої різниці між показниками функціональних, симптоматичних шкал та показником загальної якості життя до початку спеціального лікування серед хворих не було ($p > 0,05$).

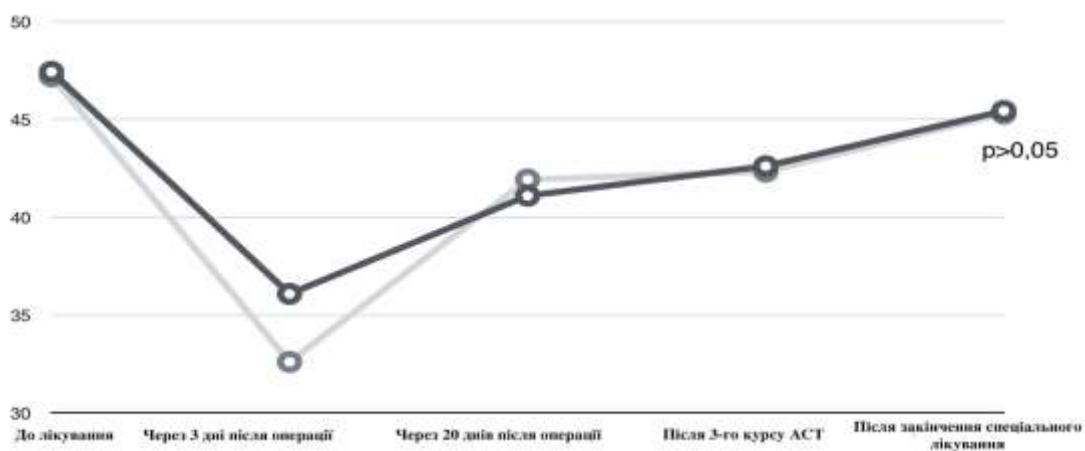


Рис. 4. Значення фізичного компонента здоров'я SF-36 на всіх етапах лікування у пацієнтів I групи (CRS + АСТ) – темно-сірий колір та II групи (CRS + НІРЕС + АСТ) – світло-сірий колір

У ранньому післяопераційному періоді було отримано істотне збільшення показників за шкалами болю ($p < 0,05$), нудоти та блювання ($p < 0,05$), затримки стулу ($p < 0,05$) у пацієнтів, які перенесли НІРЕС. Порівнюючи параметри функціональних шкал, інших симптомних шкал та загального рівня якості життя, різниця між хворими, які перенесли НІРЕС та хворими без НІРЕС, статистично незначна ($p > 0,05$). При порівнянні хворих немає суттєвої різниці між функціональними, симптомними шкалами та загальною якістю життя у пізньому післяопераційному періоді, після четвертого курсу АСТ та через 1 міс. після АСТ ($p > 0,05$).

Таким чином, погіршення якості життя пацієнтів, які перенесли НІРЕС, через збільшення показників болю, нудоти та блювання, затримки стулу та шлунково-кишкових симптомів спостерігалось лише в ранньому післяопераційному періоді. На наступних стадіях спеціального лікування та після його завершення не спостерігалось погіршення якості життя серед пацієнтів, які перенесли НІРЕС, порівняно з контрольною групою. Техніка НІРЕС продемонструвала свою клінічну безпеку при лікуванні перитонеального канцероматозу різних первинних локалізацій.

Аналіз результатів повноти циторедуктивного оперативного втручання при лікуванні хворих на розповсюджені черевною порожниною пухлини. Для досягнення повних та оптимальних об'ємів циторедукції доводиться застосовувати мультиорганні резекції та перитонектомії. Проаналізовано 246 хворих з перитонеальним канцероматозом та з або без інших інтраабдомінальних метастазів. СС 0–1 циторедукції досягнуто у 209 пацієнтів, у 37 пацієнтів досягнуто субоптимальної циторедукції.

Середній строк перебування пацієнтів у стаціонарі серед хворих з СС 0–1 циторедукцією склав $(13,8 \pm 1,5)$ діб, що є тривалішим, ніж у групі серед хворих з СС 2–3 циторедукцією – $(9,7 \pm 1,6)$ ($p < 0,01$). При оцінці середньої тривалості відновлення травної функції поява перистальтики у хворих з СС 0–1 циторедукцією спостерігалась через $(3 \pm 1,2)$ доби, а серед хворих з СС 2–3 циторедукцією – через $(2,5 \pm 0,9)$ доби ($p < 0,05$). Поява стулу відзначалась через $(6,2 \pm 2)$ доби та через $(5,7 \pm 1,5)$ доби відповідно ($p > 0,05$). Отже, збільшення радикальності оперативного втручання має неоднозначний вплив на відновлення травної функції в післяопераційному періоді.

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo мали місце серед 44,8 % хворих з СС 0–1 циторедукцією та серед 64,8 % хворих з СС 2–3 циторедукцією ($p > 0,05$). Якість життя за опитувальником SF-36 оцінювали в ранньому (3-й день) та пізньому (20-й день) післяопераційному періоді. У ранньому післяопераційному періоді середнє значення РН становило $(31,9 \pm 8,7)$ у групі I та $(43,7 \pm 7,8)$ у групі II ($t = 8,247$; $p < 0,001$); середнє значення МН становило $(35,5 \pm 9,8)$ та $(33,2 \pm 9,1)$ відповідно ($t = 1,382$; $p = 0,168$). У пізньому післяопераційному періоді середнє значення РН становило $(40,2 \pm 9,4)$ у групі I та $(42,2 \pm 10,5)$ у групі II ($t = 1,189$; $p = 0,236$); середнє значення МН становило $(38,5 \pm 9,2)$ та $(35,5 \pm 8,6)$ відповідно ($t = 1,827$; $p = 0,069$).

Виконання циторедукції у повному або оптимальному обсягах (СС 0–1) у порівнянні з субоптимальною та неповною циторедукцією (СС 2–3) в 1,8 раза збільшує тривалість операції та в 1,4 раза – час лікування у стаціонарі ($p < 0,05$), вірогідно не впливає на обсяги інтраопераційної крововтрати, частоту ускладнень післяопераційного періоду та летальність ($p > 0,05$). При аналізі якості життя хворих за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30 доведено статистично вірогідне погіршення в групі СС 0–1 в терміни спостереження від 3 до 20 діб ($p < 0,05$) і відсутність різниці на 30 добу післяопераційного періоду ($p > 0,05$).

Проаналізовані результати лікування хворих на первинний рак яєчника. До ретроспективного дослідження увійшли пацієнтки, яким було виконано циторедуктивне втручання у повному обсязі (без макроскопічно видимої залишкової пухлинної маси).

При порівнянні частоти побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в режимі паклітаксел/карбоплатин у групах ІА та ІБ отримані значення $\chi^2 = 36,441$; $p = 0,019$. Таким чином доведено, що у групі ІБ токсичні ефекти хіміотерапії 3–4 ступенів тяжкості зустрічались достовірно частіше. Такі результати пов'язані з дозозалежним токсичним ефектом хіміопрепаратів, що реалізується у збільшенні частоти виникнення пізніх відтермінованих та пізніх побічних ефектів

хіміопрепаратів у групі ІБ. Збільшення частоти виникнення негайних та ранніх відтермінованих побічних ефектів у групі ІБ пов'язане зі збільшенням кількості проведених циклів хімотерапії.

Середній період спостереження у групі ІА склав 50,5 міс. Медіана загальної виживаності (OS) у цій групі становила 62 міс. 1-річна загальна виживаність у групі ІА склала 87,8 %, 3-річна – 70,7 %, 5-річна – 60,9 %. Медіана періоду без прогресії (PFS) у групі ІА становила 29 міс. 1-річна PFS у групі ІА склала 78 %, 3-річна – 14,6 %. Середній період спостереження у групі ІБ склав 40 міс. Медіана OS у цій групі становила 44 міс. 1-річна загальна виживаність у групі ІБ склала 93,7 %, 3-річна – 56,3 %, 5-річна – 12,5 %. Медіана PFS у групі ІБ становила 23 міс. 1-річна PFS у групі ІБ склала 81,3 %, 3-річна – 18,7 % (рис. 5, 6).

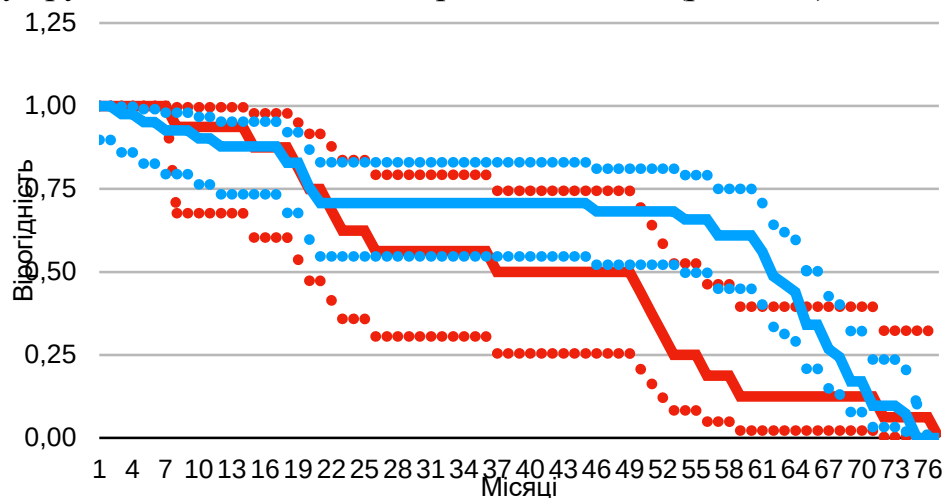


Рис. 5. Графік OS пацієток груп ІА (PDS + ACT) та ІБ (NACT + IDS + ACT) з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі ІА, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі ІБ, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

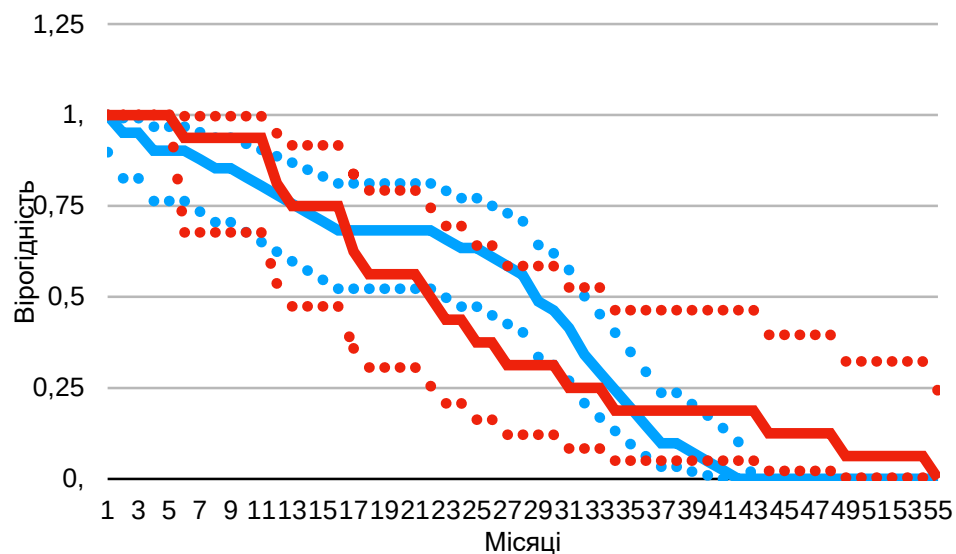


Рис. 6. Графік PFS пацієток груп ІА (PDS + ACT) та ІБ (NACT + IDS + ACT) з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі ІА, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі ІБ, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

Первинна циторедукція змінює медіану загальної виживаності з 44 до 62 міс. (Log Rank, $\chi^2 = 1,987$; $p = 0,159$), медіану періоду без прогресії – з 23 до 29 міс. (Log Rank, $\chi^2 = 0,332$; $p = 0,564$), 3-річну виживаність – з 56,3 % до 70,7 % ($\chi^2=0,951$; $p = 0,329$) та збільшує 5-річну виживаність – з 12,5 % до 60,9 % ($\phi = 0,0012$; $p < 0,05$).

Питання етапності лікування первинного раку яєчників залишається актуальним. При порівнянні кількості пацієток з післяопераційними ускладненнями у групах IA (PDS+ACT) та IB (PDS+HIPEC+ACT) ($p = 0,53319$), тобто статистично значущої різниці не отримано. При порівнянні частоти побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування 3–4 ступенів тяжкості в режимі паклітаксел/карбоплатин у групах IA та IB отримані значення $\chi^2=25,749$; $p > 0,05$.

Середній період спостереження у групі IB склав 37,5 міс. Медіана OS у цій групі не досягнута. 1-річна загальна виживаність у групі IB склала 100 %, 3-річна – 76,6 %. Медіана PFS у групі IB становила 38 міс. 1-річна PFS у групі IB склала 79,4 %, 3-річна – 57,9 %.

За результатами тесту Log Rank, при порівнянні OS у групах IA та IB не виявлено статистично значущої різниці ($\chi^2 = 3,062$; $p = 0,08$). Однак, отримано статистично достовірне збільшення PFS у групі IB порівняно з групою IA ($\chi^2 = 4,652$; $p = 0,03$).

При первинному раку яєчника з канцероматозом додаткове до первинного циторедуктивного оперативного втручання та ад'ювантної поліхіміотерапії використання процедури HIPEC дозволило збільшити медіану без прогресії з 29 до 38 міс. (Log Rank $\chi^2 = 4,65$; $p = 0,03$), змінити однорічну виживаність з 87,7 % до 100 %, 3-річну – з 70,7 % до 76,6 % ($\phi = 0,522$; $p > 0,05$) з позитивним трендом 5-річної виживаності (рис. 7, 8).

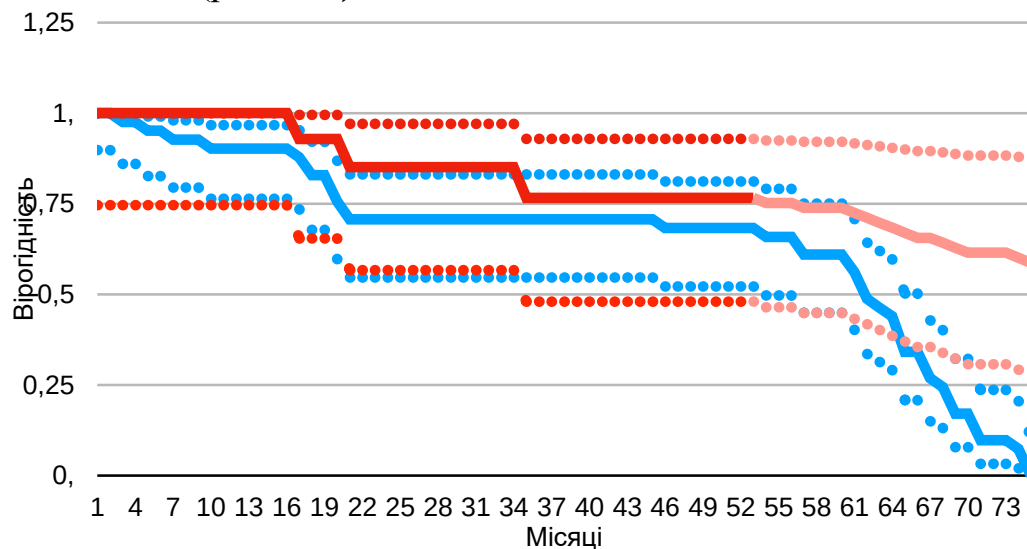


Рис. 7. Графік OS пацієток груп IA (PDS + ACT) та IB (PDS + HIPEC + ACT) з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі IA, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі IB, рожева суцільна лінія – лінія тренду оцінки вірогідності виживання в групі IB, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

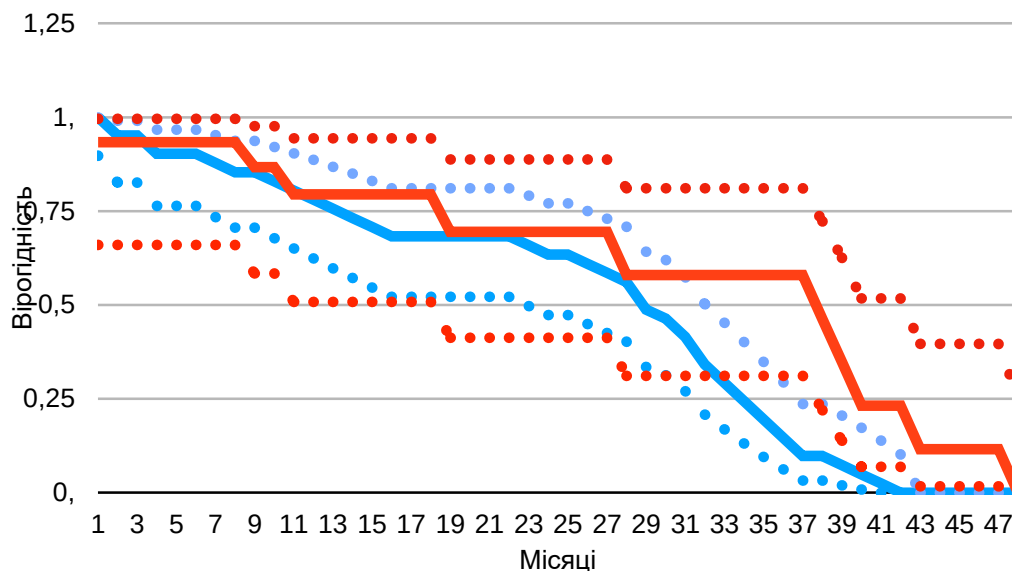


Рис. 8. Графік PFS пацієток груп IA (PDS + ACT) та IB (PDS + HIPEC + ACT) з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі IA, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі IB, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

Помірне погіршення якості життя хворих за даними опитувальника SF-36 після HIPEC спостерігалось лише на третю післяопераційну добу (РН ($32,6 \pm 8,8$) проти ($36,1 \pm 9,7$), $t = 1,231$; $p = 0,224$) без вірогідних відмінностей у віддаленому післяопераційному періоді (для РН $p = 0,98$; для МН $p = 0,94$). У хворих після HIPEC, за опитувальником EORTC QLQ-C30, вірогідно погіршувалися результати лише на третю післяопераційну добу наступних шкал: болю (Укр. = 229, Уемп. = 208, Укр. > Уемп. при рівні значущості $p = 0,05$), нудоти та блювання (Уемп. = 137), затримки стулу (Уемп. = 189) та гастроінтестинальних симптомів (Уемп. = 191) (рис. 9).

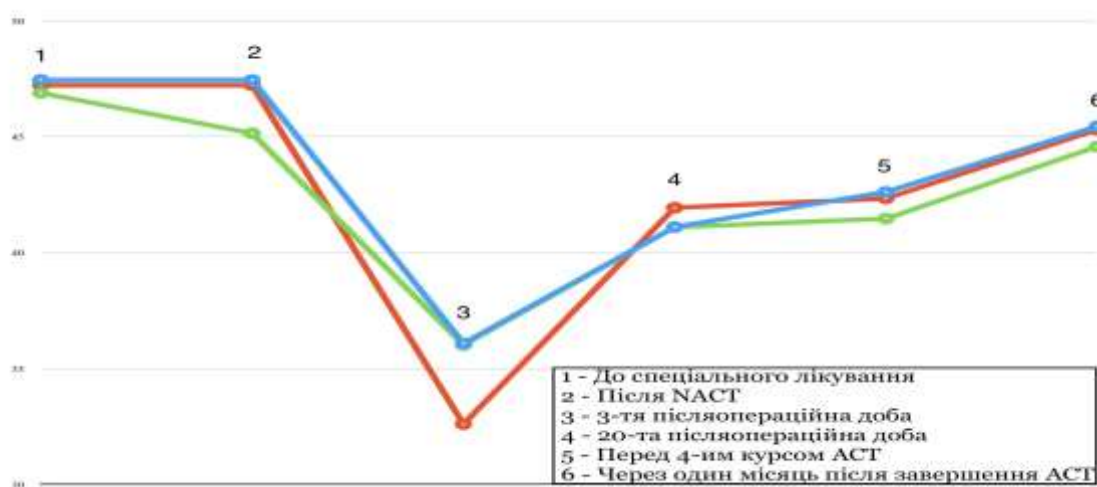


Рис. 9. Значення фізичного компонента здоров'я пацієток груп IA (PDS + ACT) – синя лінія, IB (NACT + IDS + ACT) – зелена лінія, IB (PDS + HIPEC + ACT) – червона лінія на кожному з етапів лікування

Проаналізовано результати лікування хворих з метастатичним колоректальним раком. Середній індекс перитонеального карциноматозу у хворих з метастатичним колоректальним раком у групі ІА (НАСТ + CRS + АСТ) склав $(10,7 \pm 3,6)$, у групі ІБ (CRS + АСТ) – $(12,9 \pm 2,8)$ та $(11,1 \pm 3,1)$ – у групі ІВ (НАСТ + CRS + НІРЕС + АСТ). При порівнянні індексу перитонеального карциноматозу хворих у групах ІА, ІБ, ІВ за критерієм Краскела-Уоліса, отримана статистично значуща різниця між трьома вибірками ($p = 0,0149$). У групі ІБ індекс перитонеального карциноматозу був вірогідно вищий через відсутність неоад'ювантної хіміотерапії перед циторедуктивним оперативним втручанням ($t = 3,317$; $p = 0,012$).

СС 0 циторедукцію було досягнуто в групі ІА (НАСТ + CRS + АСТ) у 82,4 % (56 хворих), у групі ІБ (CRS + АСТ) – у 71,8 % (28 хворих) та 88,9 % (8 хворих) – у групі ІВ (НАСТ + CRS + НІРЕС + АСТ). При порівнянні кількості хворих, у яких було досягнуто СС 0 у трьох групах за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2 = 2,236$; $p = 0,136$ та $\chi^2 = 1,657$; $p = 0,437$), тобто різниця є статистично незначущою.

У хворих з метастатичним колоректальним раком, обмеженим черевною порожниною, неоад'ювантна поліхіміотерапія перед циторедуктивною операцією та ад'ювантною поліхіміотерапією дозволяє зменшити середній індекс PCI з 12,9 до 10,7 ($t = 3,317$; $p = 0,012$), змінити відсоток хворих, яким виконано СС 0 циторедукцію з 70,0 % до 82,4 % ($\chi^2 = 2,236$; $p = 0,136$), та зменшити частоту формування стом з 45,0 % до 22,1 % ($\chi^2 = 3,882$; $p = 0,049$).

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo мали місце серед 47,1 % (32 пацієнти): (у 24 пацієнтів (35,3 %) – у ранньому післяопераційному періоді, 8 – в пізньому післяопераційному періоді (11,8 %) в групі ІА; 65,0 % (26 пацієнтів) (у 21 пацієнта – у ранньому післяопераційному періоді (52,5 %, 5 – в пізньому післяопераційному періоді (12,5 %) в групі ІБ та 55,6 % (5 пацієнтів) (у 4 пацієнтів – у ранньому післяопераційному періоді (44,4), 2 – в пізньому післяопераційному періоді (22,2 %) в групі ІВ. При порівнянні кількості хворих з післяопераційними ускладненнями в групі ІА та ІБ $\chi^2 = 3,261$; $p = 0,078$, ІА та ІВ $\chi^2 = 1,223$; $p = 0,269$. Тобто різниця є статистично незначущою.

Циторедуктивне оперативне втручання може бути першим етапом спеціального лікування при наявності протипоказань до неоад'ювантної поліхіміотерапії у вигляді кровотечі або кишкової непрохідності. Це вірогідно не впливає на частоту післяопераційних ускладнень – 47,1 % та 65,0 % ($\chi^2 = 3,261$; $p = 0,078$), рівень летальності – 2,9 % та 2,5 % ($\phi = 0,622$; $p > 0,05$) та онкологічні результати лікування.

Не виявлено впливу процедури НІРЕС на результати лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами колоректального раку з тенденцією до збільшення медіани безрецидивної виживаності з 11,8 до 14,1 міс. та медіани загальної виживаності – з 23,7 до 29,2 міс.

Проаналізовано онкологічні результати лікування пацієнтів ІА, ІБ, ІВ груп. При аналізі безрецидивної виживаності в групі ІА медіана становила 11,8 міс. (0–29 міс.), в ІБ – 12,7 (1–32 міс.) та в групі ІВ – 14,1 (3–25 міс.). При аналізі загальної

виживаності в групі ІІА медіана становила 23,7 міс. (0–71 міс.), в групі ІІБ – 25,4 (2–73 міс.) та в групі ІІВ – 29,2 (5–64 міс.).

Застосування гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії в комбінації з повною циторедукцією та ад'ювантною поліхіміотерапією є перспективним методом лікування цієї групи пацієнтів. В результаті даного дослідження доведено відсутність статистично значущого впливу на клінічний перебіг післяопераційного періоду за рахунок збільшення частоти післяопераційних ускладнень чи побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів. Комбіноване лікування розповсюдженого колоректального раку із застосуванням гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії потребує подальших досліджень з метою визначення онкологічних результатів.

Порівняно результати лікування хворих на рак шлунка з перитонеальним канцероматозом. Середній строк перебування пацієнтів у стаціонарі в групі ІІБ склав $(12,5 \pm 3,2)$ (5–26) діб. Післяопераційні ускладнення мали місце у 58,3 % (14 пацієнтів) (у 10 (41,7 %) пацієнтів – у ранньому післяопераційному періоді, 4 (16,7 %) – в пізньому післяопераційному періоді групи ІІА та 5 (83,3 %) пацієнтів – 4 (66,7 %) – у ранньому післяопераційному періоді та 1 (16,7 %) – у пізньому в групі ІІБ. Частота післяопераційних ускладнень у групі ІІБ (CRS+HIPEC+ACT) та середня тривалість їх перебування у стаціонарі після проведення циторедуктивного втручання є відмінними, ніж аналогічні дані в групі ІІА (CRS+ACT), однак, різниця є статистично незначущою ($p = 0,194$ та $p = 0,3221$ відповідно). Проаналізовано онкологічні результати лікування пацієнтів ІІА та ІІБ груп. При аналізі PFS в групі ІІА медіана становила 8,1 міс. (0–22 міс.), а в групі ІІБ – 9,2 (0–19 міс.). При порівнянні за рахунок тесту Log Rank дрібні вибірки пацієнтів не дозволяють отримати статистично значущих результатів ($p = 0,479$). При аналізі OS в групі ІІА медіана становила 12,5 міс. (0–41 міс.). В групі ІІБ медіана OS на даний момент не досягнута.

Таким чином, онкологічні результати комбінованого лікування розповсюдженого черевною порожниною раку шлунка з наявністю перитонеального карциноматозу досить низькі та незначною мірою перевищують застосування поліхіміотерапії, як єдиного методу лікування. Застосування гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії в комбінації з повною циторедукцією та поліхіміотерапією є перспективним методом лікування цієї групи пацієнтів. В результаті даного дослідження доведено відсутність статистично значущого впливу на клінічний перебіг післяопераційного періоду за рахунок збільшення частоти післяопераційних ускладнень чи побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів. Комбіноване лікування метастатичного раку шлунка із застосуванням HIPEC потребує подальших досліджень з метою визначення онкологічних результатів та порівняння з результатами циторедуктивного оперативного втручання та ад'ювантної хіміотерапії без виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії.

У дисертаційному дослідженні описано клінічні результати 8 хворих на злоякісну мезотеліому очеревини, 7 з яких виконувався HIPEC, окрім CRS. Злоякісна мезотеліома очеревини – рідкісне захворювання, і через невелику

кількість хворих та недостатню тривалість спостереження неможливо описати достовірні онкологічні результати (загальну виживаність та період без прогресії). Описані в дисертаційному дослідженні клінічні випадки злокісної мезотеліоми очеревини демонструють, що цей діагноз є випадковим у багатьох пацієнтів, адже перебіг цього захворювання, без значного ураження очеревини може бути безсимптомним. Злоякісна мезотеліома очеревини, часто буває супутнім до іншої патології черевної порожнини і виявляється під час операцій на черевній порожнині з приводу інших захворювань. В клінічному випадку 1 своєчасне виявлення захворювання і можливість виконання спеціального лікування в оптимальному обсязі (СС 0 циторедукція та НІРЕС) дозволило досягти ремісії у пацієнта.

В даний час немає єдиного погляду на лікування перитонеального саркоматозу. Застосування різних схем хіміотерапевтичного лікування не дозволяє досягти хороших онкологічних результатів у лікуванні цих пацієнтів. Застосування НІРЕС при рецидивуючих саркомах матки також залишається суперечливим. НІРЕС досі не включено до методичних рекомендацій щодо лікування рецидивної саркоми матки або перитонеального саркоматозу. Єдиним перевіреним методом впливу на онкологічний прогноз цих пацієнтів є циторедуктивна хірургія в найбільш радикальному обсязі. Однак тактика лікування пацієнтів з ранніми, а також множинними рецидивами не вивчена через рідкісність цієї патології. У дисертаційному дослідженні описаний клінічний кейс хворої з лейоміосаркомою матки, множинними рецидивами захворювання та перитонеальним саркоматозом, тривалість життя якої на даний момент становить 76 міс. (71 міс. з моменту першого рецидиву), яка перенесла 14 циторедуктивних втручань. На даний момент спостереження за хворою триває. Такі випадки демонструють можливі позитивні результати від використання циторедуктивних оперативних втручань у цієї категорії хворих.

Циторедуктивна хірургія у пацієнтів з хіміо- та радіорезистентними пухлинами черевної порожнини може бути єдиним ефективним методом лікування цієї групи пацієнтів, окрім симптоматичної терапії. Повторна рання оптимальна циторедукція, з максимально можливим видаленням усієї виявленої пухлинної маси та відновленням анатомічної або функціональної цілісності уражених органів, може зменшити ймовірність пухлинної кахексії, інтоксикації, анемії, набряків та дисфункції травної та сечовидільної систем. Циторедуктивні оперативні втручання у таких хворих можуть подовжувати тривалість життя та підвищувати його якість.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено практичне вирішення актуальної наукової проблеми – збільшення тривалості та покращення якості життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального періоперативного лікування, диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комплексної терапії.

1. DWI/MRI дозволяє більш якісно, ніж комп'ютерна томографія (СТ), виявити інфільтративний та міліарний карциноматоз та спрогнозувати можливість виконання циторедуктивного оперативного втручання. СТ при канцероматозі не виявляє пухлини розміром менше, ніж 5 мм. При порівнянні абсолютних відхилень індексу перитонеального карциноматозу за даними СТ та DWI/MRI із контрольними інтраопераційними значеннями у групі пацієнтів з $PCI \leq 10$ та PCI від 10 до 20 доведено переваги DWI/MRI ($p = 0,01$).

2. Впровадження протоколу ERAS для покращення відновлення пацієнтів після циторедуктивних операцій та HIPEC дозволило прискорити відновлення функції травлення з 3,6 (1–6) днів до 1,7 (1–4) днів ($p < 0,05$), покращити за даними опитувальника EORTC QLQ-C30 «глобальний стан здоров'я» протягом 1 місяця після операції ($p < 0,05$) при частоті післяопераційних ускладнень у 23,5 %.

3. Лапароскопія на діагностичному етапі показана для виключення пацієнтів, яким неможливо виконати циторедукцію в оптимальному обсязі, а на лікувальному – у пацієнтів з пухлинами, доступними для лапароскопічного видалення та $PCI \leq 10$. Лапароскопічний доступ дозволив зменшити частоту післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo з 56,4 % до 27,8 % ($p < 0,001$), тривалість стаціонарного лікування (в середньому $5,4 \pm 1,2$) дні проти $10,1 \pm 2,3$ дні, ($p < 0,001$) та термін до початку ад'ювантної хіміотерапії – $4,1 \pm 1,2$ тижні і $7,2 \pm 1,5$ тижні відповідно, $p < 0,001$) без істотної різниці у післяопераційній смертності.

4. Абсолютним критерієм відбору пацієнтів для виконання HIPEC є інтраопераційне досягнення ступеня циторедукції CC 0–1. Відносними критеріями є оцінка ECOG 0–1 ($p = 0,043$), за шкалою Карновського 100–70 % ($p = 0,031$), ASA I–III ($p = 0,044$), вік хворого ≤ 65 років ($p = 0,031$), $PCI \leq 20$ ($p = 0,026$). Використання HIPEC збільшує тривалість операції з $187,3 \pm 65,8$ хв до $310,1 \pm 55,5$ хв ($p < 0,001$) та не підвищує частоту післяопераційних ускладнень ($p = 0,653$). При цьому протягом періоду спостереження якості життя погіршувалась тільки на 3 післяопераційну добу за шкалою нудоти, блювання відповідно до опитувальника EORTC QLQ-C30 ($p = 0,006$) та у фізичній складовій здоров'я ($p = 0,014$) за опитувальником SF-36. Тобто HIPEC після виконання циторедукції не погіршує клінічних результатів і може бути рекомендований для лікування перитонеального карциноматозу.

5. Виконання циторедукції у повному або оптимальному обсягах (CC 0–1) у порівнянні з субоптимальною та неповною циторедукцією (CC 2–3) збільшує тривалість операції з $170,5 \pm 55,6$ хв до $308,5 \pm 67,2$ хв ($p < 0,001$), інтраопераційну крововтрату – з 325 ± 115 мл до 480 ± 135 мл ($p < 0,001$), середній термін перебування пацієнтів у стаціонарі – з $9,7 \pm 1,6$ дня до $13,8 \pm 1,5$ дня ($p < 0,001$); вірогідно не впливає на частоту ускладнень післяопераційного періоду (46,8 % та 43,2 %; $p = 0,252$) та летальність (2,4 % та 8,1 %; $p > 0,05$). При аналізі якості життя хворих за допомогою опитувальника SF-36 доведено статистично вірогідне погіршення в групі CC 0–1 на третю післяопераційну добу (РН $31,9 \pm 8,7$) проти $43,7 \pm 7,8$; $p < 0,001$) і відсутність різниці в інші терміни спостереження ($p = 0,236$).

6. При первинному раку яєчника з канцероматозом проведення первинної циторедукції з ад'ювантною поліхіміотерапією у порівнянні з комбінацією неоад'ювантної поліхіміотерапії, інтервальної циторедукції та ад'ювантної поліхіміотерапії дозволило вірогідно зменшити частоту токсичних ефектів хіміотерапії 3–4 ступенів тяжкості ($p < 0,05$) при відсутності статистичної різниці при порівнянні частоти післяопераційних ускладнень, летальності. Первинна циторедукція змінює медіану загальної виживаності з 44 до 62 міс. ($p = 0,159$), медіану періоду без прогресії – з 23 до 29 міс. ($p = 0,564$), 3-річну виживаність – з 56,3 % до 70,7 % ($p = 0,329$) та збільшує 5-річну виживаність з 12,5 % до 60,9 % ($p < 0,05$).

7. При первинному раку яєчника з карциноматозом додаткове до первинного циторедуктивного оперативного втручання та ад'ювантної поліхіміотерапії використання процедури HIPEC дозволило збільшити медіану без прогресії з 29 до 38 міс. ($p = 0,03$), змінити однорічну виживаність з 87,7 % до 100 %, 3-річну – з 70,7 % до 76,6 % ($p > 0,05$) з позитивним трендом 5-річної виживаності. Помірне погіршення якості життя хворих за даними опитувальника SF-36 після HIPEC спостерігалось лише на третю післяопераційну добу (РН ($32,6 \pm 8,8$) проти ($36,1 \pm 9,7$); $p = 0,224$) без вірогідних відмінностей у віддаленому післяопераційному періоді (для РН $p = 0,98$; для МН $p = 0,94$). У хворих після HIPEC за опитувальником EORTC QLQ-C30 вірогідно погіршувалися результати лише на третю післяопераційну добу наступних шкал: болю, нудоти та блювання, затримки стулу та гастроінтестинальних симптомів ($p < 0,05$).

8. У хворих з метастатичним колоректальним раком, обмеженим черевною порожниною, неоад'ювантна поліхіміотерапія перед циторедуктивною операцією та ад'ювантною поліхіміотерапією дозволяє зменшити середній індекс PCI з 12,9 до 10,7 ($p = 0,012$), змінити відсоток хворих, яким виконано СС 0 циторедукцію з 70,0 % до 82,4 % ($p = 0,136$), та зменшити частоту формування стом з 45,0 % до 22,1 % ($p = 0,049$). Циторедуктивне оперативне втручання може бути першим етапом спеціального лікування при наявності протипоказань до неоад'ювантної поліхіміотерапії у вигляді кровотечі або кишкової непрохідності. Це вірогідно не впливає на частоту післяопераційних ускладнень – 47,1 % та 65,0 % ($p = 0,078$), рівень летальності 2,9 % та 2,5 % ($p > 0,05$) та онкологічні результати лікування. Не виявлено впливу процедури HIPEC на результати лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами колоректального раку з тенденцією до збільшення медіани безрецидивної виживаності з 11,8 до 14,1 міс. та медіани загальної виживаності з 23,7 до 29,2 міс.

9. Не виявлено впливу процедури HIPEC та циторедуктивного обсягу втручання на перебіг післяопераційного періоду, частоту післяопераційних ускладнень, летальність, якість життя та онкологічні результати лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами раку шлунка. Відмічено зміну медіани безрецидивної виживаності з 8,1 до 9,2 міс. Комбіноване лікування карциноматозу при раку шлунка із застосуванням циторедукції та HIPEC потребує подальших досліджень.

10. Використання циторедуктивного оперативного втручання та HIPEC можна рекомендувати в усіх випадках злоякісної мезотеліоми за відсутності абсолютних протипоказів. Можна припустити, що при поширених хіміо- та радіорезистентних пухлинах повторна рання оптимальна циторедукція з максимально можливим видаленням усієї виявленої пухлинної маси та відновленням анатомічної або функціональної цілісності уражених органів зменшує ймовірність пухлинної кахексії, інтоксикації, продовжує тривалість життя та підвищує його якість.

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті, опубліковані в наукометричних базах Scopus або WoS

1. Yarema R, Mielko J, Fetsych T, Ohorchak M, Skorzewska M, Rawicz-Pruszyński K, Mashukov A, Maksimovsky V, Jastrzębski T, Polkowski W, Gyrya P, Kovalchuk Y, Safiyan V, Karelin I, Kopetskiy V, Kolesnik O, Kondratskiy Y, Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Medicine*. 2019; 8(6): 2877–2885. doi: 10.1002/cam4.2204. *(Здобувачем зібрано та проаналізовано клінічні матеріали, отримані на базі Університетської клініки, участь в узагальненні отриманих наукових результатів дослідження.)*
2. Кіркільевський СІ, Сулаєва ОМ, Лук'янчук ОВ, Лурін АГ, Машуков АО, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Біленко ОА, Максимовський ВС, Рациборський ДВ, Сирбу ВМ. Імуноскор і використання можливостей персоніфікації хіміотерапевтичного лікування у хворих на рак шлунка. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020; 28(3): 199–207. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.199-207>. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих на рак шлунка та аналізі отриманих клінічних даних.)*
3. Chetverikov S, Maksymovskiy V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Multiple interval debulking surgery in recurrent uterine sarcoma (case report.) *Georgian Medical News*. 2021; 11(320): 37–41. PMID: 34897042. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворої, зборі клінічних результатів та написанні статті.)*
4. Tkachenko OI, Chetverikov SH, Bondar OV, Maksymovskiy VY, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk VV. Implementation of the enhanced recovery after surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2021; 25(2): 133–139. doi: 10.5114/wo.2021.107441. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження.)*
5. Bondar OV, Chetverikov SH, Maksymovskiy VY, Atanasov DV, Chetverikova-Ovchynnyk VV, Chetverikov MS. The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and quality

of life of patients with peritoneal carcinomatosis. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2021; 25(4): 270–278. doi: 10.5114/ wo.2021.112038. *(Здобувачем зібрано клінічні матеріали дослідження та підготовлено статтю до друку.)*

6. Kirkilevskiy SI, Sulaieva ON, Mashukov AA, Rybin AI, Bilenko OA, Maksimovskiy VE, Raciborskiy DV. Multifactor analysis of the oncoproteins expression dependence in gastric cancer. Світ медицини та біології. 2021; 1(75): 79–84. Doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-79-84. *(Здобувачем проаналізовано клінічну частину наукового дослідження.)*

Статті, опубліковані в наукових фахових виданнях України

7. Dubinina VG, Osadchy DM, Maksymovskyy VE. Our experience of colorectal cancer laparoscopic treatment. Одеський медичний журнал. 2012; 5(133): 50–52. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/2006/DubininaArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та його аналіз.)*

8. Добровольский НА, Орел НА, Лурия АГ, Згура АН, Биленко АА, Машуков АА, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ. Изучение влияния расширенных лимфодиссекций на выживаемость больных раком желудка. Клиническая онкология. 2013; 4(12): 25–32. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/10375/izuchenie-vliyaniya-rasshirenykh-limfodissekcij-na-vyzhivaemost-bolnykh-rakom-zheludka>. *(Здобувачем виконана частина оперативних втручань та проведений аналіз їх результатів.)*

9. Пыхтеева ЕД, Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕГ, Большой ДВ. Токсикокинетика и токсикодинамика платины при проведении процедуры HIPEC с использованием цисплатина при перитонеальном канцероматозе. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2016. 4(46): 113–120. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/140025/14-Pihteeva.pdf?sequence=1>. *(Здобувачем проведено оперативні втручання, під час яких було зібрано клінічний матеріал та здійснено узагальнення результатів роботи.)*

10. Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Лурия АГ, Машуков АА, Захарцева ЛМ, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Мерлич СВ, Шилин ИВ, Ли СН. Молекулярно-генетические особенности рака желудка: взгляд клинического онколога. Клиническая онкология. 2016; 3(23): 11–19. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/16813/molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-raka-zheludka-vzglyad-klinicheskogo-onkologa>. *(Здобувачем проаналізовано клінічний матеріал дослідження та виконано узагальнення результатів.)*

11. Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Биленко АА, Дубинина ВГ, Лурия АГ, Биленко ЕД, Четвериков СГ, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин ИВ, Бойченко АИ. Опыт выполнения паллиативных, комбинированных и расширенных операций в неотложной хирургии рака желудка. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016; 3: 44–52. doi: 10.11603/2414-4533.2016.3.6793. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

12. Четверіков СГ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Лисенко ВВ. Оптимізація хірургічного лікування місцево розповсюджених гінекологічних пухлин малого таза. Одеський медичний журнал. 2017; 5(163.): 35–39. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2651?locale-attribute=en>. *(Здобувач брав участь у клінічній частині дослідження та підготовці статті до друку.)*
13. Серая ОВ, Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Лук'янчук ОВ, Ткаченко АИ, Машуков АА, Бошкова ВВ, Биленко АА, Згура АН, Максимовский ВЕ. Использование регрессионного анализа для прогнозирования выживаемости больных раком желудка. Вісник морської медицини. 2017; 4(77): 30–35. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3518?locale-attribute=en>. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та зборі наукової інформації.)*
14. Киркилевский СИ, Лурия АГ, Дубинина ВГ, Лук'янчук ОВ, Машуков АА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин ИВ, Осадчий ДН. Хирургическое лечение рака желудка: возможности прогнозирования выживаемости на современном этапе. Украинский журнал хирургии. 2017; 2(33): 28–36. <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107647>. *(Здобувачем виконано аналіз результатів дослідження.)*
15. Кіркiлевський СІ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ, Машуков АО, Лурін АГ, Біленко ОА, Згура ОМ, Максимовський ВЄ, Мерліч СВ, Раціборський ДВ, Шілін ІВ. Індивідуалізація хірургічного лікування хворих на рак шлунка. Клінічна хірургія. 2017; 12: 20–23. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.12.20>. *(Здобувач брав участь у підготовці статті до друку.)*
16. Ткаченко ОІ, Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВЄ. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на рак яєчника з тазовим канцероматозом. Клиническая онкология. 2018; 8(3(31)): 212–215. <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/10/694.pdf>. *(Здобувачем виконано узагальнення результатів дослідження.)*
17. Киркилевский АИ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Рыбин АИ, Бошкова ВВ. Наблюдение больных раком желудка с различными качественными и количественными нарушениями генотипа. Медицина сьогодні і завтра. 2018; 1(78): 72–82. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz_2018_1_13. *(Здобувачем організовано та проведено клінічну частину дослідження.)*
18. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Пластика стенозованої кінцевої сигмостоми поворотним клаптом. Клінічна хірургія. 2019; 86(10): 77–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.10.77>. *(Здобувачем розроблено оригінальну методику пластики стенозу сигмостоми.)*
19. Ткаченко АИ, Осадчий ДН, Лысенко ВВ, Максимовский ВЕ, Лук'янчук ОВ, Четверіков СГ, Лысаченко ВВ, Чайка АМ, Чистяков РС, Меленевский АД, Машуков АА, Атанасов ДВ, Пирогов ВВ, Столярчук ЕА. Современные возможности лапароскопической пластики мочепузырно–прямокишечного свища. Клінічна хірургія. 2019; 86(1): 76–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.76>.

(Здобувачем розроблена методика лапароскопічної пластики міхурово-ректальної фістули.)

20. Киркилевский СИ, Машуков АА, Максимовский ВЕ, Ткаченко АИ, Ярема РР, Лисаченко ВВ, Пирогов ВВ. Перитонеозэктомия в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией. Лікарська справа. 2019; 3: 11–28. doi 10.31640/JVD.3.2019(3.). *(Здобувач брав участь у зборі та аналізі клінічного матеріалу.)*

21. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Рибін АІ, Пирогов ВВ, Лисаченко ВВ. Сучасні тенденції в лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини. Клінічна хірургія. 2019; 86(1): 65–68. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.65>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

22. Машуков АО, Лурін АГ, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Біленко ОА, Раціборський ДВ, Мерліч СВ, Шілін ІВ, Максимовський ВЄ, Бойченко АІ, Сирбу ВМ. Клітинні фенотипи злоякісних пухлин шлунка епітеліального походження. Вісник морської медицини. 2020; 3(88): 45–50. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4118651>. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та аналізі отриманих клінічних даних.)*

23. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Ускладнені кишкові анастомози: фактори ризику, превентивні заходи. Клінічна хірургія. 2020; 87(5–6): 84–88. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.5-6.84>. *(Здобувач брав участь у підготовці огляду літератури та узагальненні результатів дослідження.)*

24. Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВЄ. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на тазовий канцероматоз, зумовлений раком яєчників. Вісник морської медицини. 2020; 2(87): 64–70. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967728> ISSN 0049-6804. *(Здобувачем проведено аналіз існуючої ситуації щодо розповсюдженого раку яєчника та проведено її оцінку.)*

25. Ткаченко ОІ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Перитонектомія та мультиорганна резекція при розповсюджених пухлинах черевної порожнини і малого таза. Клінічна хірургія. 2021; 88(3–4): 58–63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.58>. *(Здобувачем виконано більшість з оперативних втручань, які проаналізовано в дослідженні, та проведено узагальнення його результатів.)*

26. Соколов ВМ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Атанасов ДВ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Вплив застосування циторедуктивної хірургії та внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії на клінічні результати лікування пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Одеський медичний журнал. 2021; 5(177): 23–31. doi: 10.54229/2226-2008-2021-5-5. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та аналізі отриманих клінічних даних.)*

Статті в наукових виданнях інших держав

27. Kirkilevsky SI, Lurín AG, Dubinina VG, Lukyanchuk OV, Mashukov AA, Bilenko AA, Zgura AN, Osadchy DN, Maksimovskiy VE. Some novel ways of gastric cancer patients treatment personification. J. Education, Health and Sport. 2017; 7(5): 516–

538. <https://doi.org/10.5281/zenodo.801825>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

28. Kirkilevsky SI, Mashukov AO, Yarema RR, Zgura OM, Maksimovskiy VE, Rybin AI, Bilenko OO, Linkevich VA, Osadchiy DM. Significance of basic clinical tests changing after the HIPEC procedure in patients with gastric cancer and some other tumors. Science Review. 2018; 9(16): 3–8. doi: 10.31435/rsglobal_sr/31102018/6191. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

29. Rybin AI, Maksymovskiy VY, Pyrogov VV, Demidchik RYa, Varabina AO. Comparative study of quality of life, adverse effects after cytoreduction and HIPEC in stage IIIA–IIIC ovarian cancer. J. Education Health Sport. 2018; 8(10): 412–417. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2456541>. *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та підготовці статті до друку.)*

30. Sira OV, Kirkilevsky SI, Tkachenko OI, Dubinina VG, Mashukov AA, Bilenko AA, Merlich SV, Maksimovsky VE, Zgura AN, Ratsiborsky DV, Shilin IV, Sirbu VN, Boychenko AI. The original formula for predicting the survival of gastric cancer patients undergoing surgical treatment. World science. 2018; 1(29): 87–91. Available at: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3496/Tkachenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувач брав участь в узагальненні результатів дослідження та підготовці статті до друку.)*

31. Zaporozhan VM, Tkachenko OI, Maksymovskiy VY, Mashukov AO, Pyrogov VV. Optimal surgical treatment of locally advanced gynecological malignancies. World science. 2018; 1(29): 20–23. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/4898/Mashukov.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

32. Kirkilevsky SI, Mashukov AA, Tkachenko OI, Luk`yanchuk OV, Maksimovsky VE, Bilenko AA, Merlich SV, Ratsiborsky DV, Boychenko AI. Comparison of survival rates made by the 6-th and 7-th editions of TNM classification in stomach cancer patients. World science. 2018; 1(29): 9–16. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3502/Kirkilevsky.pdf?sequence=1>. *(Здобувачем забезпечено методичну організацію та участь у підготовці статті до друку.)*

33. Bondar O, Chetverikov S, Maksymovskiy V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Synchronous multiple primary malignant neoplasms: a case report of malignant peritoneal mesothelioma and neuroendocrine rectal tumor. EUREKA: Health Sciences. 2021; 4: 81–86. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001898>. *(Здобувач брав участь у клінічній частині дослідження та підготовці статті до друку.)*

Статті, опубліковані в інших наукових виданнях

34. Дубініна ВГ, Четверіков СГ, Бобирь АЛ, Максимовський ВС. Перший досвід анестезіологічного забезпечення гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії. Клінічна анестезіол. та інтенсивна терапія. 2017; 1(9): 46–52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_1_9. *(Здобувачем сформульовано ідею дослідження та виконано його організацію.)*

35. Тарабрін ОО, Ткаченко ОІ, Бобир АЛ, Максимовський ВС, Дузенко ОО, Потапчук ЮО, Сажин ДС. Порівняльна оцінка розвитку післяопераційної нудоти та блювання при тотальній внутрішньовенній анестезії та інгаляційній анестезії севофлюраном під час анестезіологічного забезпечення гіпертермічної хіміоперфузії. Клін. анестезіол. та інтенсивна терапія. 2017; 2(10): 75–79. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_2_10. *(Здобувачем виконано клінічну частину дослідження разом з анестезіологами клініки та проаналізовано його результати.)*

36. Кіркільєвський СІ, Жулкевич ІВ, Машуков АА, Максимовський ВС, Рибін АІ, Ткаченко ОІ, Ярема РР, Осадчий ДМ, Огорчак МА, Пирогов ВВ, Лінкевич ВА. Місце внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії у комплексному лікуванні хворих на перитонеально-дисемінований рак шлунка. Вісник наукових досліджень. 2018; 4: 13–25. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9796>. *(Здобувачем проаналізовано клінічну частину наукового дослідження.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

37. Ткаченко ОІ, Максимовський ВС, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування хворих хірургічного профілю із кишковими анастомозами. Патент України на винахід № 124606. 2021 жовт. 13. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

38. Машуков АО, Максимовський ВС, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб вибору тактики лікування раку яєчників, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118153. 2018 лист. 26. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та узагальнення результатів.)*

39. Машуков АО, Максимовський ВС, Четверіков СГ, Лукьянчук ОВ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118144. 2018 лист. 26. *(Здобувачем сформульовано протокол лікування поширеного черевною порожниною раку шлунка.)*

40. Дубинина ВГ, Максимовський ВЕ, Пыхтеева ЕД, Большой ДВ, Пыхтеева ЕГ. Изучение токсикокинетики и токсикодинамики платины при использовании цисплатина в процедуре НІРЕС при лечении рака органов брюшной полости. Бюллетень «XV чтений им. В.В. Подвысоцкого». 26–27 травня 2016 р.; Одеса, с. 239–241.

41. Дубинина ВГ, Четверіков СГ, Максимовський ВЕ. Первый опыт применения интраоперационной гипертермической химиоперфузии в лечении перитонеального канцероматоза. В: Матеріали науково-практичного семінару. Сучасні можливості і перспективи онкологічної допомоги. 25–26 серпня 2016 р.; Херсон, с. 24–26.

42. Ткаченко АІ, Четвериков СГ, Осадчий ДН, Максимовський ВЕ, Атанасов ДВ, Лysаченко ВВ. Наш опыт эндоскопической хирургии прямой кишки. В: Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання абдомінальної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ, с. 57–58.

43. Максимовський ВЕ, Пыхтеева ЕД, Осадчий ДН, Четвериков СГ. Применение HIPEC в лечении распространенных опухолей брюшной полости и малого таза. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Мінімально-інвазивна хірургія органів малого таза. 18–19 травня 2017 р.; Одеса, с. 34–35.

44. Максимовський ВЕ, Осадчий ДМ, Ткаченко ОІ, Севергін ВС, Пирогов ВВ, Атанасов ДВ. Застосування височастотного електрозварювання живих тканин при циторедуктивних операціях на органах черевної порожнини. В: Збірка тез доповідей XII Науково-практичної конференції. Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа. 1–2 грудня 2017 р.; Київ, с. 42.

45. Киркилевський СІ, Дубинина ВГ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборський ДВ, Шилин ІВ, Максимовський ВЕ. Иммуногистохимические факторы прогноза рака желудка. В: Матеріали науково-практичної конференції. Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії. 26–27 квітня 2017 р.; Київ, с. 59–61.

46. Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Максимовський ВЕ. Пути индивидуализации хирургического лечения рака желудка. В: Матеріали конференції. Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології. 27 квітня 2017 р.; Харків, с. 9–12.

47. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЕ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання у комплексному лікуванні хворих із місцево-поширеним та метастатичним колоректальним раком. В: Тези науково-практичної конференції. Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія. 6 вересня 2019 р.; Кам'янець-Подільський: Практична онкологія. 2019; 2(2): 57–58.

48. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЕ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання як складова частина комплексної терапії хворих із місцево поширеними пухлинами та канцероматозом. В: Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань. 16–17 травня 2019 р.; Кропивницький. Практична онкологія. 2019; 2(1): 54–55.

49. Mashukov AO, Maksimovsky VE, Yarema RR, Tkachenko OI. The role of HIPEC in the complex treatment of patients with peritoneally-disseminated cancer of the stomach. В: Науково-практична конференція молодих вчених. Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією. 4–5 лютого 2019 р.; Київ, р. 78.

50. Tkachenko O, Maksymovskiy V, Pyrogov V. Improvement of anastomosis perfusion in alimentary surgery. In: Abstracts of III International scientific and practical

conference. Modern science: problems and innovations; June 1–3, 2020; Stockholm, p. 63–66.

51. Tkachenko O, Chetverikov S, Bodar O, Maksymovskiy V, Atanasov A, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Incidentally diagnosed malignant peritoneal mesothelioma: a case report. In: Scientific Collection «InterConf», (48): with the Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference. Challenges in Science of Nowadays. 4–5 квітня 2021; Вашингтон, 752–755. Режим доступу: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/10990>.

52. Бондар ОВ, Максимовський ВС, Атанасов ДВ, Четверікова-Овчинник ВВ. Досвід використання коаксильної техніки при черезшкірних інтервенційних втручаннях з приводу пухлин печінки, підшлункової залози та позаочеревинного простору. В: Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.; Київ, с. 107–108.

53. Chetverikov S, Maksymovskiy V, Chetverikova-Ovchinyk D, Chetverikov M. Laparoscopic cytoreduction and HIPEC treatment of peritoneal carcinomatosis of various primary origins. In: 25th Anniversary and 48th Annual Congress and 11th International Symposium (KSELS 2021.) 24 квітня 2021 р.; Сеул. Корея. EP04-30.

54. Машуков АО, Максимовський ВС, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ. Селективний вибір схеми внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії при раку яєчників. В: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми мініінвазивної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ: Клінічна та профілактична медицина. 2017; 3: 94. Режим доступу: <https://cp-medical.com/index.php/journal/issue/view/5/1-3-2017-pdf>.

АНОТАЦІЯ

Максимовський В. Є. Оптимізація комбінованого лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – збільшенню тривалості та покращенню якості життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань, покращеного відновлення після операції, системної поліхіміотерапії в неоад'ювантному та ад'ювантному режимах, а також внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії.

Проаналізовано результати лікування 318 пацієнтів з перитонеальним канцероматозом. Доведено переваги використання МРІ (DWI) перед СТ при індексі канцероматозу меншим за 20. Визначено кращі результати лікування цих хворих з використанням протоколу покращеного відновлення хворих після операції.

Доведено, що лапароскопічний доступ на діагностичному етапі показаний всім хворим з перитонеальним канцероматозом, а як оперативний доступ доцільний при непоширених пухлинних ураженнях з $PCI < 10$. Визначено показання, протипоказання та принципи проведення процедури HIPEC при поширених пухлинах черевної порожнини. Доведена її висока ефективність при поєднанні з циторедукцією в оптимальному обсязі особливо при первинній пухлині в яєчнику. Первинна циторедукція з HIPEC вірогідно покращує онкологічні результати лікування хворих з поширеним раком яєчника. Доведено доцільність використання циторедуктивних втручань при метастатичному колоректальному раку та не виявлено переваг циторедукції та HIPEC при шлунковій етіології канцероматозу. Використання циторедуктивного оперативного втручання та HIPEC показане в усіх випадках злоякісної мезотеліоми за відсутності абсолютних протипоказів. При поширених хіміо- та радіорезистентних пухлинах повторна рання оптимальна циторедукція з максимально можливим видаленням усієї виявленої пухлинної маси та відновленням анатомічної або функціональної цілісності уражених органів зменшує ймовірність пухлинної кахексії, інтоксикації, продовжує тривалість життя та підвищує його якість

Ключові слова: перитонеальний карциноматоз, гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія, циторедуктивна хірургія, неoad'ювантна хіміотерапія, ад'ювантна хіміотерапія, рак яєчників, колоректальний рак, рак шлунка, злоякісна мезотеліома очеревини.

SUMMARY

Maksymovskiy V. E. Optimization of combined treatment of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of different primary origin. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.07 «Oncology». – Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, 2023.

The dissertation is dedicated to the topical problem of modern oncology – increasing the duration and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of different primary origin by improving diagnostics, rational differentiated use of cytoreductive surgery, enhanced recovery after surgery, systemic chemotherapy in neoadjuvant and adjuvant regimens, as well as hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

The dissertation study analyzed the results of clinical examination and treatment of 318 cases of hospitalization of patients with peritoneal carcinomatosis/sarcomatosis with or without other intra-abdominal metastases of various primary origins: 126 ovarian epithelial carcinomas (primary cancer with peritoneal carcinomatosis – 74 patients, recurrent – 52); 140 colorectal adenocarcinomas (cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis – 117 patients, cancer with metachronous peritoneal carcinomatosis – 23 patients); 30 gastric adenocarcinoma. 8 malignant mesotheliomas of the peritoneum; 14 patients with sarcomatosis were examined and treated separately (7 – leiomyosarcoma, 3 – liposarcoma, 4 – GIST tumors). The research part of the dissertation is based on this

clinical material. The HIPEC procedure was performed using the RanD Performer HT system, designed for intraperitoneal and intrapleural hyperthermic perfusion, and isolated (body parts and organs) hyperthermic perfusion. Assessment of the quality of life of patients was performed using the international scales Short Form-36 (SF-36) and «European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire» (EORTC QLQ) Core 30 (C30) version 3 and Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28) which is specific for ovarian cancer.

The obtained results allow to recommend DWI/MRI for preoperative assessment of PCI among patients with $PCI < 20$. For patients with $PCI \geq 20$, both methods of intrascopic diagnostics can be recommended equally due to the lack of differences in their informativeness.

The results of the implementation of the Enhanced Recovery Postoperative Protocol (ERAS) among patients who underwent cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy were analyzed. The obtained results demonstrate that the implementation of the ERAS protocol helps to improve the recovery of patients after cytoreductive surgery and HIPEC. Its use made it possible to speed up the recovery of digestive function from 3,6 (1–6) days to 1,7 (1–4) days (Ukr.=105>Uemr. =39, $p = 0,05$), to improve «global health state» (according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire) within a month after surgery (Ukr.>Uemp. at the level of significance $p = 0,05$) with a frequency of postoperative complications in 23,5 %.

Laparoscopic access in cytoreductive surgery may be an alternative to laparotomy. Therapeutic and diagnostic capabilities of laparoscopic surgical access are currently limited only by the qualifications of the operating team, the available equipment and the rationality of such access, taking into account the size of the tumor mass to be removed. Laparoscopy at the diagnostic stage is indicated to exclude patients in whom it is impossible to perform cytoreduction in an optimal volume, and at the curative stage - in patients with tumors available for laparoscopic removal and $PCI \leq 10$.

The clinical results of treatment of 57 patients with peritoneal carcinomatosis of different primary origin, who underwent CRS and HIPEC, were analyzed. However, such a criterion cannot be considered as absolute and the somatic status of each elderly patient must be assessed individually. Given the possible depth of penetration of cytostatics according to other studies, the implementation of HIPEC is pathogenetically justified in achieving CC 0 and CC 1 cytoreduction. Therefore, in the final assessment of the completeness of cytoreduction after removal of all resectable tumor mass, it becomes clear the feasibility of HIPEC. Thus, the absolute criterion for selecting patients to perform the HIPEC procedure is to achieve CC 0–1. An important criterion for deciding on the appropriateness of HIPEC is the patient's PCI, as high PCI is associated with a lower percentage of CC0 – CC1 cytoreductions. When comparing the frequency of CC 0–1 in patients with $PCI < 10$, $10 < PCI < 20$ and $PCI > 20$ $\chi^2=7,359$; $p = 0,026$).

246 patients with peritoneal carcinomatosis and with or without other intra-abdominal metastases were analyzed. CC 0–1 cytoreduction was achieved in 209 patients, suboptimal cytoreduction was achieved in 37 patients. The average length of hospital stay among patients with CC 0–1 cytoreduction was $(13,8 \pm 1,5)$ days, which is longer than in the group of patients with CC 2–3 cytoreduction $(9,7 \pm 1,6)$ ($p < 0,01$). When estimating

the average duration of recovery of digestive function, the appearance of peristalsis in patients with CC 0–1 cytoreduction was observed after ($3 \pm 1,2$) days, and among patients with CC 2–3 cytoreduction – after ($2,5 \pm 0,9$) days ($p < 0,05$). Thus, increasing the radicality of surgery has an ambiguous effect on the restoration of digestive function in the postoperative period.

The results of treatment of patients with primary ovarian cancer are analyzed. The retrospective study included patients who underwent complete cytoreduction (without macroscopically visible residual tumor mass). Primary cytoreduction increases overall survival from 44 to 62 months (Log Rank, $\chi^2 = 1,987$; $p = 0,159$), progression-free period from 23 to 29 months (Log Rank, $\chi^2 = 0,332$; $p = 0,564$), 3-year survival from 56,3 % to 70,7 % ($\chi^2 = 0,951$; $p = 0,329$), and 5-year survival from 12,5 % to 60,9 % ($\phi = 0,001$; $p < 0,05$). The mean follow-up period in the IB group was 37,5 months. The median OS in this group is not reached. The 1-year overall survival in the IB group was 100 %, the 3-year survival rate was 76,6 %. The median PFS in group IB was 38 months. 1-year PFS in the IB group was 79,4 %, 3-year – 57,9 %. According to the results of the Log Rank test, no statistically significant difference was found in the comparison of OS in groups IA and IB ($\chi^2 = 3,062$; $p = 0,08$). However, a statistically significant increase in PFS was obtained in the IB group compared with the IA group ($\chi^2 = 4,652$; $p = 0,03$).

In primary ovarian cancer with carcinomatosis, in addition to primary cytoreductive surgery and adjuvant ACT, the use of the HIPEC procedure made it possible to increase the median progression-free period from 29 to 38 months ($\chi^2 = 4,65$; $p < 0,05$), one-year survival to 100 %, 3-year from 70,7 to 76,6 % with a positive trend of 5-year survival, but without statistically significant differences ($p > 0,05$).

Cytoreductive surgery can be the first stage of special treatment in the presence of indications for neoadjuvant polychemotherapy in the form of bleeding or intestinal obstruction. This probably does not affect the frequency of postoperative complications – 47,1 % and 65,0 % ($\chi^2 = 3,261$; $p = 0,078$), mortality rate 2,9 % and 2,5 % ($\phi = 0,622$; $p > 0,05$) and oncological treatment outcomes. No influence of the HIPEC procedure on the results of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of colorectal cancer was found, with a tendency to increase the median recurrence-free survival from 11,8 to 14,1 months and the median overall survival from 23,7 to 29,2 months.

The results of treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis are compared. The frequency of postoperative complications in group IIIB (CRS+HIPEC+ACT) and the average duration of their stay in the hospital after cytoreductive intervention are different than similar data in group IIIA (CRS+ACT), however, the difference is statistically insignificant ($p = 0,194$ and $p = 0,322$, respectively). The oncological results of treatment of patients of IIIA and IIIB groups were analyzed. When analyzing PFS in group IIIA, the median was 8,1 months (0–22 months), and in group IIIB – 9,2 (0–19 months). When compared using the Log Rank test, small samples of patients do not allow obtaining statistically significant results ($p = 0,479$). When analyzing the OS in group IIIA, the median was 12,5 months (0–41 months). In group IIIB, the median OS has not yet been reached.

The dissertation describes the clinical outcomes of 8 patients with malignant peritoneal mesothelioma, seven of whom performed HIPEC in addition to CRS. Timely detection of the disease and the possibility of rational special treatment (CC 0 cytoreduction and HIPEC) allowed to achieve remission in the patient. Cytoreductive surgery in patients with chemo- and radioresistant abdominal tumors may be the only effective treatment for this group of patients rather than symptomatic therapy. Repeated early optimal cytoreduction with the maximum possible removal of all detected tumor mass and restoration of anatomical or functional integrity of the affected organs may reduce the likelihood of tumor cachexia, intoxication, anemia, edema and dysfunction of the digestive and urinary systems. Cytoreductive surgery in such patients can prolong life expectancy and improve its quality.

Key words: peritoneal carcinomatosis, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, cytoreductive surgery, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, ovarian cancer, colorectal cancer, gastric cancer, malignant peritoneal mesothelioma.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ACT – ад’ювантна хіміотерапія (adjuvant chemotherapy)

ASA – шкала Американського суспільства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists)

CC – повнота циторедукції (Completeness of Cytoreduction Score)

CRS – циторедуктивне оперативне втручання (cytoreductive surgery)

CT – комп’ютерна томографія (computed tomography)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC QLQ C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire Core 30

ERAS – покращене відновлення після операції (Enhanced Recovery After Surgery)

HIPEC – гіпертермічна інтраопераційна інтраперитонеальна хіміоперфузія (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)

IDS – інтервальне циторедуктивне оперативне втручання (interval debulking surgery)

MRI – магнітно-резонансна томографія (magnetic resonance imaging)

NACT – неoad’ювантна хіміотерапія (neoadjuvant chemotherapy)

OS – загальна виживаність (overall survival)

PDS – первинне циторедуктивне оперативне втручання (primary debulking surgery)

PCI – індекс перитонеального канцероматозу (peritoneal cancer index)

PFS – період без прогресії (progression-free survival)

SF-36 – Short Form-36

РЯ – рак яєчників